

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renazole 1 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di anastrozolo.

Eccipienti:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 90 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa di colore bianco o biancastro, rotonda, rivestita con film, a forma biconvessa, con impresso "A 1" su un lato e l'altro lato liscio.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Renazole è indicato nel:

- Trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il dosaggio raccomandato di Renazole negli adulti compresi gli anziani è di una compressa da 1 mg una volta al giorno. Nelle donne in postmenopausa con carcinoma invasivo precoce della mammella con recettori ormonali positivi, la durata raccomandata del trattamento adiuvante endocrino è di 5 anni.

##### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

Renazole non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### *Compromissione renale*

Non si raccomandano aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale grave, la somministrazione di Renazole deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non si raccomandano aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con insufficienza epatica lieve. È consigliata cautela nelle pazienti con moderata o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

##### Modo di somministrazione

Renazole deve essere assunto per via orale.

#### 4.3 Controindicazioni

Renazole è controindicato in:

- Gravidanza o in donne che stiano allattando al seno
- Pazienti con ipersensibilità nota all'anastrozolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### In generale

Renazole non deve essere usato nelle donne in premenopausa. La menopausa deve essere accertata biochimicamente (mediante i livelli dell'ormone luteinizzante [LH], dell'ormone follicolo-stimolante [FSH] e/o dell'estradiolo) in quelle pazienti in cui esista qualche dubbio sullo stato di menopausa. Non ci sono dati che supportino l'uso di Renazole con analoghi dell'LHRH.

La somministrazione concomitante di Renazole con tamoxifene o terapie contenenti estrogeni deve essere evitata dato che ciò potrebbe diminuire la sua azione farmacologica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

##### Effetto sulla densità minerale ossea

Poiché Renazole abbassa i livelli circolanti di estrogeno, può causare una riduzione della densità minerale ossea con un possibile conseguente aumento del rischio di fratture (vedere paragrafo 4.8).

Le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte alla valutazione della densità minerale ossea, all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli regolari. Il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e monitorati attentamente. L'uso di trattamenti specifici, ad es. bifosfonati può essere preso in considerazione, in quanto può arrestare l'ulteriore perdita della densità minerale ossea causata da Renazole nelle donne in postmenopausa (vedere paragrafo 4.8).

##### Insufficienza epatica

Renazole non è stato valutato nelle pazienti con carcinoma della mammella con insufficienza epatica moderata o grave. L'esposizione di anastrozolo può essere aumentata nei soggetti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2); la somministrazione di Renazole nelle pazienti con insufficienza epatica moderata o grave deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento deve essere basato sulla valutazione del beneficio/rischio di ogni singola paziente.

##### Insufficienza renale

Renazole non è stato valutato nelle pazienti con carcinoma della mammella con grave insufficienza renale. L'esposizione di anastrozolo non è aumentata nei soggetti con grave insufficienza renale (GRF < 30 ml/min, vedere paragrafo 5.2); nelle pazienti con grave insufficienza renale, la somministrazione di Renazole deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.2).

##### Popolazione pediatrica

Renazole non è raccomandato per l'uso nelle bambine e nelle adolescenti poiché la sicurezza e l'efficacia in questo gruppo di pazienti non sono state dimostrate (vedere paragrafo 5.1).

Renazole non deve essere usato nei bambini di sesso maschile con carenza dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento con ormone della crescita. Nello studio clinico pilota l'efficacia non è stata dimostrata e la sicurezza non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1). Poiché anastrozolo riduce i livelli di estradiolo, Renazole non deve essere utilizzato nelle ragazze con carenza dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento con ormone della crescita. Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine in soggetti in età pediatrica ed adolescenti.

##### Ipersensibilità al lattosio

Questo prodotto contiene lattosio. Le pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Anastrozolo inibisce in vitro CYPs, 1A2, 2C8/9 e 3A4. Gli studi clinici con antipirina e warfarin indicano che 1 mg di anastrozolo non inibisce significativamente il metabolismo di antipirina e R- e S- warfarin dimostrando che la co-somministrazione di Renazole con altri prodotti medicinali è improbabile che provochi una interazione mediata dagli enzimi CYP clinicamente significativa.

Gli enzimi che mediano il metabolismo di anastrozolo non sono stati identificati. Cimetidina, un debole, non specifico inibitore degli enzimi CYP, non altera le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo. L'effetto degli inibitori potenti del CYP è sconosciuto.

Una revisione dei dati di sicurezza emersi dagli studi clinici non ha evidenziato interazioni clinicamente significative nelle pazienti trattate con Renazole e contemporaneamente con altri prodotti medicinali comunemente prescritti. Non vi sono interazioni clinicamente significative con i bifosfonati (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di Renazole con tamoxifene o terapie contenenti estrogeni deve essere evitata dato che ciò potrebbe diminuire la sua azione farmacologica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di Renazole in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Renazole è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Non ci sono dati sull'uso di Renazole durante l'allattamento. Renazole è controindicato nelle donne che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Non sono stati studiati gli effetti di Renazole sulla fertilità dell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Renazole non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, poiché con l'uso di Renazole sono stati riportati casi di astenia e sonnolenza, deve essere prestata attenzione nel guidare o nell'usare macchinari, se tali sintomi persistono.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella riporta le reazioni avverse da studi clinici, studi post-marketing o rapporti spontanei. Se non specificato, le seguenti categorie di frequenza sono state calcolate dal numero di eventi avversi riportati in un ampio studio di fase III condotto in 9.366 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella operabile in terapia adiuvante per 5 anni (Studio Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC]).

Le reazioni avverse riportate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le classi di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), e molto raro ( $< 1/10.000$ ). Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state: cefalea, vampate di calore, nausea, rash cutaneo, artralgia, dolore/rigidità alle articolazioni, artrite e astenia.

**Tabella 1 Reazioni avverse secondo classificazione organo/sistema e frequenza**

Reazioni avverse per SOC e frequenza		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia Ipercolesterolemia
	Non Comune	Ipercalcemia (con o senza un aumento dell'ormone paratiroideo)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Sonnolenza Sindrome del tunnel carpale * Disturbi sensoriali (compresi parestesia, perdita del gusto e alterazione del gusto).
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea Vomito
Patologie epatobiliari	Comune	Aumenti della fosfatasi alcalina, dell'alanina amino transferasi e dell'aspartato aminotransferasi
	Non comune	Aumenti di gamma GT e bilirubina Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Rash cutaneo
	Comune	Diradamento dei capelli (alopecia) Reazioni allergiche

	Non comune	Orticaria
	Raro	Eritema multiforme Reazioni anafilattoidi Vasculite cutanea (incluso qualche caso di porpora di Henoch-Schönlein)**
	Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson Angioedema
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia, dolore/rigidità alle articolazioni Artrite Osteoporosi
	Comune	Dolore osseo Mialgia
	Non comune	Dita a scatto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Secchezza vaginale Sanguinamento vaginale ***
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Astenia

\* Eventi da sindrome del tunnel carpale sono stati riportati nei pazienti in trattamento con Renazole negli studi clinici in un numero maggiore di pazienti rispetto a quelli in trattamento con tamoxifene. Tuttavia, la maggioranza di questi eventi è avvenuta nei pazienti con fattori di rischio identificabili per lo sviluppo di questa condizione.

\*\* Poiché vasculite cutanea e porpora di Henoch-Schönlein non sono stati osservati nello studio ATAC, la categoria di frequenza per questi eventi può essere considerata come "Raro" ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ), basandosi sul valore più basso dell'intervallo considerato.

\*\*\* Sanguinamento vaginale riportato frequentemente soprattutto nelle pazienti con carcinoma della mammella in fase avanzata durante le prime settimane, dopo modifica della terapia ormonale in atto in trattamento con Renazole. In caso di persistenza di sanguinamento, devono essere prese in considerazione ulteriori valutazioni.

La tabella seguente riporta la frequenza degli eventi avversi pre-definiti nello studio ATAC dopo un follow-up mediano di 68 mesi, riportati nelle pazienti trattate con la terapia in studio e fino a 14 giorni dopo la sospensione della terapia in studio, indipendentemente dalla causalità.

Tabella 2 Eventi avversi pre-definiti nello studio ATAC

Eventi avversi	Anastrozolo (N=3.092)	Tamoxifene (N=3.094)
Vampate di calore	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Dolore/rigidità delle articolazioni	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Disturbi dell'umore	597 (19.3%)	554 (17.9%)
Stanchezza/astenia	575 (18.6%)	544 (17.6%)
Nausea e vomito	393 (12.7%)	384 (12.4%)
Fratture	315 (10.2%)	209 (6.8%)
Fratture della colonna vertebrale, dell'anca o del polso/di Colles	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Fratture del polso/di Colles	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Fratture della colonna vertebrale	43 (1.4%)	22 (0.7%)
Fratture dell'anca	28 (0.9%)	26 (0.8%)
Cataratta	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Sanguinamento vaginale	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Malattia ischemica cardiovascolare	127 (4.1%)	104 (3.4%)
Angina pectoris	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Infarto miocardico	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Disordini coronarici	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Ischemia miocardica	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Perdite vaginali	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Qualsiasi evento tromboembolico venoso	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Tromboembolie venose profonde inclusa embolia polmonare (EP)	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Eventi ischemici cerebrovascolari	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Carcinoma dell'endometrio	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Dopo un follow-up mediano di 68 mesi, sono stati osservati tassi di fratture rispettivamente di 22 e 15 per 1000 anni-paziente per i gruppi trattati con Renazole e tamoxifene. Il tasso di fratture osservate per Renazole è simile al range riportato in popolazioni in postmenopausa della stessa età. L'incidenza di osteoporosi è stata del 10,5% nelle pazienti trattate con Renazole e del 7,3% in quelle trattate con tamoxifene.

Non è stato determinato se i tassi di fratture e di osteoporosi osservati nello studio ATAC, nelle pazienti in trattamento con Renazole, riflettono un effetto protettivo di tamoxifene o un effetto specifico di Renazole oppure entrambi.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza clinica di sovradosaggio accidentale è limitata. Negli studi sull'animale, l'anastrozolo ha dimostrato bassa tossicità acuta.

Gli studi clinici sono stati condotti con varie dosi di anastrozolo, fino a 60 mg in dose singola nei volontari maschi sani e fino a 10 mg al giorno nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata; questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è stata stabilita la dose singola di anastrozolo in grado di provocare sintomi tali da porre il soggetto in pericolo di vita. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio ed il trattamento deve essere sintomatico.

Nella gestione del sovradosaggio, occorre tenere in considerazione la possibilità che siano stati assunti diversi farmaci. Se il soggetto è vigile, può essere indotto il vomito. La dialisi può essere d'aiuto, in quanto Renazole non si lega altamente alle proteine plasmatiche. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed un'attenta osservazione del soggetto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori enzimatici, Codice ATC: L02B G03

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Renazole è un potente ed altamente selettivo inibitore non steroideo dell'aromatasi. Nelle donne in postmenopausa, l'estradiolo viene prodotto principalmente nei tessuti periferici a seguito della conversione dell'androstenedione in estrone, mediante l'enzima aromatasi. L'estrone viene poi successivamente convertito in estradiolo. È stato dimostrato che la riduzione dei livelli plasmatici di estradiolo determina un effetto benefico nelle donne affette da carcinoma della mammella. Nelle donne in postmenopausa, Renazole alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80%, misurati con un test altamente sensibile.

Renazole non possiede attività progestinica, androgenica o estrogenica.

Dosi giornaliere di Renazole fino a 10 mg non hanno dimostrato alcun effetto sulla secrezione di cortisolo o di aldosterone, misurati prima o dopo test standard di stimolazione con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Pertanto non è necessaria la somministrazione aggiuntiva di corticosteroidi.

#### Efficacia e sicurezza clinica

#### Carcinoma della mammella in fase avanzata

### *Terapia di prima linea in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata*

Sono stati effettuati due studi clinici controllati, in doppio cieco, con analogo disegno sperimentale (Studio 1033IL/0030 e Studio 1033IL/0027), per valutare l'efficacia di Arimidex rispetto a tamoxifene come terapia di prima linea in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con metastasi o localmente avanzato con recettori ormonali positivi o non noti. Un totale di 1.021 pazienti sono state randomizzate a ricevere 1 mg di Arimidex una volta al giorno o 20 mg di tamoxifene una volta al giorno. Gli obiettivi primari per entrambi gli studi sono stati il tempo di progressione della malattia, il tasso di risposta obiettiva della malattia e la sicurezza del trattamento.

Per gli obiettivi primari, lo Studio 1033IL/0030 ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo per Arimidex rispetto a tamoxifene riguardo al tempo di progressione della malattia (Hazard ratio(HR) 1,42, 95% Intervallo di Confidenza (IC) [1,11, 1,82], tempo mediano alla progressione 11,1 e 5,6 mesi per Arimidex e tamoxifene rispettivamente, p=0,006); il tasso di risposta obiettiva della malattia era simile sia per Renazole che tamoxifene. Lo studio 1033IL/0027 ha mostrato che Arimidex e tamoxifene avevano simile tasso di risposta e tempo di progressione della malattia. I risultati derivanti dagli obiettivi secondari sono stati di supporto ai risultati degli obiettivi primari di efficacia. Nei gruppi di trattamento di entrambi gli studi si erano verificati pochi decessi, per cui non era possibile trarre conclusioni su eventuali differenze in termini di sopravvivenza globale.

### *Trattamento di seconda linea in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata*

Arimidex è stato sperimentato in due studi clinici controllati (Studio 0004 e Studio 0005) in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase avanzata che avevano avuto una progressione della malattia dopo terapia con tamoxifene sia per tumore in fase avanzata che precoce. Un totale di 764 pazienti sono state randomizzate a ricevere una singola dose giornaliera di 1 mg o 10 mg di Arimidex oppure 40 mg di megestrolo acetato quattro volte al giorno. Le variabili primarie di efficacia sono state il tempo della progressione e il tasso di risposta obiettiva della malattia. Sono stati calcolati anche il tasso di stabilità prolungata di malattia (più di 24 settimane), il tasso di progressione e la sopravvivenza. In entrambi gli studi non sono state riscontrate differenze significative tra i bracci di trattamento rispetto ad uno qualsiasi dei parametri di efficacia.

### Trattamento adiuvante in pazienti con carcinoma della mammella invasivo in fase precoce con recettori ormonali positivi

In un ampio studio di fase III condotto in 9366 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella operabile trattate per 5 anni (vedere tabella sottostante), Renazole si è dimostrato statisticamente superiore al tamoxifene per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia. Il beneficio osservato per la sopravvivenza libera da malattia è stato maggiore per Renazole rispetto a tamoxifene nella popolazione prospetticamente definita di pazienti con recettori ormonali positivi.

**Tabella 3 Sintesi degli obiettivi dello studio ATAC: analisi al completamento di 5 anni di terapia**

Obiettivi di efficacia	Numero di eventi (frequenza)			
	Popolazione globale secondo il principio intention-to-treat		Tumore con recettore ormonale positivo	
	Anastrozolo (N=3125)	Tamoxifene (N=3116)	Anastrozolo (N=2618)	Tamoxifene (N=2598)
<b>Sopravvivenza libera da malattia <sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
<i>Hazard ratio</i>	0,87		0,83	
IC al 95% a 2 code	da 0,78 a 0,97		da 0,73 a 0,94	
Valore di p	0,0127		0,0049	
<b>Sopravvivenza libera da malattia a distanza <sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,94		0,93	
IC al 95% a 2 code	da 0,83 a 1,06		da 0,80 a 1,07	
Valore di p	0,2850		0,2838	
<b>Tempo alla recidiva<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,79		0,74	
IC al 95% a 2 code	da 0,70 a 0,90		da 0,64 a 0,87	
Valore di p	0,0005		0,0002	
<b>Tempo alla recidiva a distanza <sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,86		0,84	
IC al 95% a 2 code	da 0,74 a 0,99		da 0,70 a 1,00	

Valore di p	0,0427		0,0559	
<b>Carcinoma primario della mammella controlaterale</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
<i>Odds ratio</i>	0,59		0,47	
IC al 95% a 2 code	da 0,39 a 0,89		da 0,30 a 0,76	
Valore di p	0,0131		0,0018	
<b>Sopravvivenza globale<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
<i>Hazard ratio</i>	0,97		0,97	
IC al 95% a 2 code	da 0,85 a 1,12		da 0,83 a 1,14	
Valore di p	0,7142		0,7339	

<sup>a</sup> La sopravvivenza libera da malattia include tutti gli eventi di tipo recidiva ed è definita come primo evento di recidiva locoregionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso (per qualsiasi causa).

<sup>b</sup> La sopravvivenza libera da malattia a distanza è definita come primo evento di recidiva a distanza o di decesso (per qualsiasi causa).

<sup>c</sup> Il tempo alla recidiva è definito come primo evento di recidiva locoregionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario.

<sup>d</sup> Il tempo alla recidiva a distanza è definito come primo evento di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario.

<sup>e</sup> Numero (%) di pazienti decedute.

La combinazione di anastrozolo e tamoxifene non ha mostrato alcun beneficio in termini di efficacia rispetto a tamoxifene da solo in tutte le pazienti, comprese quelle con recettore ormonale positivo. Questo gruppo di trattamento ha interrotto lo studio.

Con un aggiornato follow-up mediano di 10 anni, di confronto a lungo termine, gli effetti del trattamento con anastrozolo rispetto a tamoxifene hanno dimostrato di essere coerenti con le analisi precedenti.

#### Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella nelle pazienti con recettore ormonale positivo in trattamento adiuvante con tamoxifene.

In uno studio di fase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) condotto in 2579 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase iniziale con recettori ormonali positivi, che erano state sottoposte a chirurgia con o senza radioterapia e senza chemioterapia (vedere tabella sottostante), la sostituzione di anastrozolo dopo 2 anni di trattamento adiuvante con tamoxifene è risultata statisticamente superiore rispetto alla prosecuzione con tamoxifene, in termini di sopravvivenza libera da malattia, dopo un follow-up mediano di 24 mesi.

**Tabella 4 Sintesi degli obiettivi e dei risultati dello studio ABCSCG 8**

Obiettivi di efficacia	Numero di eventi (frequenza)	
	Anastrozolo (N=1.297)	Tamoxifene (N=1.282)
<b>Sopravvivenza libera da malattia</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
<i>Hazard ratio</i>	0,67	
IC al 95% a due code	da 0,49 a 0,92	
Valore di p	0,014	
<b>Tempo alla recidiva</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
<i>Hazard ratio</i>	0,53	
IC al 95% a due code	da 0,35 a 0,79	
Valore di p	0,002	
<b>Tempo alla recidiva a distanza</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,52	
IC al 95% a 2 code	da 0,31 a 0,88	
Valore di p	0,015	
<b>Carcinoma della mammella controlaterale</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
<i>Odds ratio</i>	0,46	
IC al 95% a 2 code	da 0,19 a 1,13	
Valore di p	0,090	
<b>Sopravvivenza globale</b>	43(3,3)	45 (3,5)
<i>Hazard ratio</i>	0,96	
IC al 95% a 2 code	da 0,63 a 1,46	
Valore di p	0,840	



Questi risultati sono supportati da due ulteriori studi simili (GABG/ARNO 95 e ITA), in uno dei quali le pazienti erano state sottoposte a chirurgia e chemioterapia, e dall'analisi combinata degli studi ABCSG 8 e GABG/ARNO 95.

Il profilo di sicurezza di anastrozolo in questi 3 studi è risultato in linea con il profilo di sicurezza precedentemente riscontrato nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase precoce con i recettori ormonali positivi.

### **Densità minerale ossea (DMO)**

Nello studio di fase III/IV (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), 234 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce con recettori ormonali positivi di candidate al trattamento con 1 mg/die di anastrozolo, sono state stratificate in gruppi di rischio basso, moderato e alto, in accordo al loro rischio esistente di fratture da fragilità. Il parametro di efficacia primario era l'analisi della densità di massa ossea sul rachide mediante DEXA scanning. Tutte le pazienti ricevevano un trattamento con vitamina D e calcio. Le pazienti nel gruppo a basso rischio ricevevano solo anastrozolo (N=42), quelle nel gruppo moderato sono state randomizzate ad anastrozolo più risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=77) o anastrozolo più placebo (N=77), e quelle ad alto rischio ricevevano anastrozolo più risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=38). L'endpoint primario era la variazione della densità di massa ossea del rachide dal basale a 12 mesi.

L'analisi principale a 12 mesi ha mostrato che le pazienti già a rischio moderato o alto di fratture da fragilità non hanno mostrato una riduzione della densità di massa ossea (misurata attraverso la densità minerale ossea a livello del rachide mediante DEXA scanning), quando trattate con anastrozolo 1 mg/die in combinazione con risedronato 35 mg una volta alla settimana. Inoltre, è stata osservata nel gruppo a basso rischio trattato con anastrozolo 1 mg/die in monoterapia una riduzione della densità minerale ossea (DMO), statisticamente non significativa. Identici risultati si sono avuti nella variabile secondaria di efficacia della variazione, rispetto al basale, della DMO totale nell'anca a 12 mesi.

Questo studio mette in evidenza che l'uso dei bifosfonati potrebbe essere preso in considerazione nel trattamento di una possibile riduzione minerale ossea nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce, in previsione di un trattamento con anastrozolo.

### **Popolazione pediatrica**

Anastrozolo non è indicato per l'uso in soggetti di età pediatrica ed adolescente. L'efficacia non è stata stabilita nella popolazione pediatrica studiata (vedere sotto). Il numero dei soggetti trattati era troppo limitato per trarre conclusioni attendibili sulla sicurezza. Non sono disponibili dati sui potenziali effetti a lungo termine del trattamento con anastrozolo in soggetti di età pediatrica ed adolescente (vedere anche paragrafo 5.3).

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con anastrozolo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con bassa statura a causa di una deficienza dell'ormone della crescita (GHD), testotossicosi, ginecomastia e sindrome di McCune-Albright (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **Bassa statura dovuta a deficienza dell'ormone della crescita**

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico sono stati valutati 52 soggetti di sesso maschile in età puberale (di età compresa tra 11-16 anni) con GHD, trattati da 12 a 36 mesi con anastrozolo 1 mg/die o placebo in combinazione con l'ormone della crescita. Solo 14 soggetti in trattamento con anastrozolo hanno completato i 36 mesi.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata rispetto al placebo per i parametri correlati alla crescita quali l'altezza stimata nell'adulto, l'altezza, l'altezza SDS (punteggio di deviazione standard) e della velocità della crescita. I dati dell'altezza finale non erano disponibili. Mentre il numero di bambini trattati era troppo limitato per trarre conclusioni attendibili sulla sicurezza, vi è stato un aumento del tasso di fratture e una tendenza verso una riduzione della densità minerale ossea nel gruppo con anastrozolo rispetto al placebo.

### **Testotossicosi**

Uno studio in aperto, non comparativo, multicentrico ha valutato 14 pazienti maschi (età da 2 a 9 anni) con precocità sessuale maschile familiare, anche nota come testotossicosi, trattati in combinazione con anastrozolo e bicalutamide. L'obiettivo primario era quello di verificare l'efficacia e la sicurezza di questa combinazione durante i 12 mesi. Tredici dei 14 pazienti arruolati hanno completato i 12 mesi di trattamento combinato (un paziente perso al follow-up). Non vi è stata differenza significativa nel tasso di crescita dopo 12 mesi di trattamento, rispetto al tasso di crescita durante i 6 mesi precedenti l'entrata nello studio.



### *Studi nella ginecomastia*

Lo studio 0006 era randomizzato, doppio cieco, multicentrico condotto in 82 ragazzi in età puberale (di età compresa tra 11-18 anni) con ginecomastia di durata superiore a 12 mesi, trattati con anastrozolo 1 mg/die o placebo ogni giorno fino a 6 mesi. Nessuna differenza significativa è stata osservata nel numero di pazienti che avevano avuto una riduzione del volume totale delle mammelle pari o superiore al 50% dopo 6 mesi di trattamento, tra il gruppo trattato con 1 mg di anastrozolo e il gruppo placebo.

Il trial 0001 era uno studio aperto di farmacocinetica a dosi multiple di anastrozolo 1 mg/die, condotto in 36 ragazzi in età puberale con ginecomastia di durata inferiore a 12 mesi. Gli obiettivi secondari consistevano nella valutazione della proporzione di pazienti che presentavano una riduzione rispetto al valore basale, del volume calcolato di ginecomastia di entrambe le mammelle combinato di almeno il 50%, tra il primo giorno e dopo 6 mesi di trattamento, nonché la tollerabilità e la sicurezza dei pazienti. È stata osservata una riduzione del 50% o maggiore del volume totale della mammella nel 56% (20/36) dei ragazzi dopo 6 mesi.

### *Studi nella Sindrome di McCune-Albright*

Il trial 0046 era uno studio internazionale, multicentrico, esplorativo, in aperto di anastrozolo, condotto in 28 bambine (di età tra 2 e  $\leq 10$  anni) con sindrome di McCune-Albright (MAS). L'obiettivo primario consisteva nel valutare la tollerabilità e l'efficacia di 1 mg/die di anastrozolo in pazienti con MAS. L'efficacia del trattamento in studio era basata sulla proporzione delle pazienti che soddisfacevano criteri definiti, relativi a sanguinamento vaginale, età ossea e velocità di crescita. Non è stato osservato alcun cambiamento statisticamente significativo nella frequenza dei giorni di sanguinamento vaginale in corso di trattamento. Non si sono avute modificazioni clinicamente significative nella stadiazione di Tanner, nel volume medio ovarico o nel volume medio uterino. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nell'indice di aumento dell'età ossea in corso di trattamento, rispetto al valore basale. La velocità di crescita (in cm/anno) si è ridotta in modo significativo ( $p < 0,05$ ) dal pre-trattamento dal mese 0 al mese 12 e dal pre-trattamento ai secondi 6 mesi (dal mese 7 al 12).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'assorbimento di anastrozolo è rapido e le massime concentrazioni plasmatiche si ottengono generalmente entro due ore dalla somministrazione (a digiuno). Il cibo diminuisce lievemente la velocità ma non l'entità dell'assorbimento. Si ritiene che tale lieve variazione della velocità di assorbimento non determini un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state con somministrazione una volta al giorno di Renazole in compresse. Circa il 90-95% delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo allo steady-state sono ottenute dopo 7 giorni, e l'accumulo è stato da 3- a 4- volte. Non c'è evidenza di tempo o dose dipendenza dei parametri farmacocinetici di anastrozolo.

La farmacocinetica di anastrozolo è indipendente dall'età nelle donne in post-menopausa.

Anastrozolo si lega alle proteine plasmatiche soltanto per il 40%.

Anastrozolo viene eliminato lentamente con una emivita di eliminazione plasmatica da 40 a 50 ore. Anastrozolo è ampiamente metabolizzato nelle donne in postmenopausa con meno del 10% della dose escreta in forma immodificata nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Il metabolismo dell'anastrozolo si verifica mediante N-dealchilazione, idrossilazione e glucuronidazione. I metaboliti vengono escreti principalmente tramite le urine. Il triazolo, il principale metabolita presente nel plasma, non inibisce l'enzima aromatasi.

### Insufficienza renale o epatica

La clearance apparente (CL/F) di anastrozolo, a seguito di somministrazione orale, è stata approssimativamente del 30% più bassa nei volontari affetti da cirrosi epatica stabile rispetto al gruppo di controllo (Studio 1033IL/0014). Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo nei volontari affetti da cirrosi epatica si sono mantenute all'interno dell'intervallo di concentrazioni osservate nei soggetti normali in altri studi. Le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate durante gli studi di efficacia a lungo termine in pazienti con insufficienza epatica si sono mantenute all'interno dell'intervallo delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate in pazienti senza insufficienza epatica.

La clearance apparente (CL/F) di anastrozolo, a seguito di somministrazione orale, non è risultata alterata nei volontari con grave insufficienza renale (GFR  $< 30$  ml/min) nello Studio 1033IL/0018, in accordo con il fatto che anastrozolo viene eliminato principalmente tramite metabolismo. Le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate durante gli studi di efficacia a lungo termine nei pazienti con insufficienza renale si sono mantenute all'interno dell'intervallo delle

concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate nei pazienti senza insufficienza renale. Nelle pazienti con grave insufficienza renale la somministrazione di anastrozolo deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Nei ragazzi con ginecomastia puberale (10-17 anni) anastrozolo è stato rapidamente assorbito, ampiamente distribuito ed eliminato lentamente con un'emivita di circa 2 giorni. La clearance di anastrozolo è stata più lenta nelle bambine (3-10 anni) rispetto ai ragazzi maschi più grandi e l'esposizione più alta. Nelle ragazze anastrozolo era diffusamente distribuito ed eliminato lentamente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo per la popolazione prevista.

#### Tossicità acuta

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità solo ad alte dosi. Negli studi di tossicità acuta nei roditori, la dose letale mediana di anastrozolo è risultata superiore a 100 mg/kg/die per via orale e superiore a 50 mg/kg/die per via intraperitoneale. In uno studio di tossicità acuta nel cane, la dose letale mediana è risultata superiore a 45 mg/kg/die per via orale.

#### Tossicità cronica

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti avversi solo ad alte dosi. Studi di tossicità a dosi multiple sono stati effettuati sia nel ratto che nel cane. In tali studi non sono state stabilite le dosi prive di effetto; tuttavia, gli effetti riscontrati a basse dosi (1 mg/kg/die) e a dosi medie (cane 3 mg/kg/die; ratto 5 mg/kg/die) sono stati correlati sia alle proprietà farmacologiche che di induzione enzimatica di anastrozolo e non sono stati associati a significative modifiche tossicologiche o degenerative.

#### Mutagenesi

Gli studi di tossicità genetica con anastrozolo hanno mostrato che il prodotto non è né mutageno né clastogeno.

#### Tossicità sulla riproduzione

In uno studio sulla fertilità, sono state somministrate attraverso l'acqua da bere a ratti maschi appena svezzati dosi orali di 50 o 400 mg/l di anastrozolo per 10 settimane. Le concentrazioni plasmatiche medie sono risultate essere rispettivamente di 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml e 165 ( $\pm$  90) ng/ml. Gli indici di riproduzione hanno subito effetti sfavorevoli in entrambi i gruppi di dose, mentre una riduzione nella fertilità è stata evidente solo alla dose di 400 mg/l. La riduzione è stata transitoria, poiché tutti i parametri riproduttivi e di fertilità sono risultati simili ai valori del gruppo di controllo, dopo un periodo di recupero libero da farmaco di 9 settimane.

La somministrazione orale di 1 mg/kg/die di anastrozolo in femmine di ratto ha indotto un'alta incidenza di infertilità e alla dose di 0,02 mg/kg/die un aumento della perdita dei pre-impianti. Questi effetti si sono verificati a dosi clinicamente pertinenti. Non si può escludere un effetto nell'uomo. Questi effetti sono stati correlati agli effetti farmacologici del prodotto e sono completamente regrediti dopo un periodo di 5 settimane di sospensione del prodotto.

La somministrazione orale di anastrozolo in femmine di ratto e di coniglio gravide non ha causato effetti teratogeni, alle dosi fino a 1 e 0,2 mg/kg/die, rispettivamente. Gli effetti osservati (quali ingrossamento placentare nel ratto ed interruzione della gravidanza nei conigli) sono stati correlati agli effetti farmacologici del prodotto.

La sopravvivenza dei nati da femmine di ratto trattate con anastrozolo a dosi uguali o superiori a 0,02 mg/kg/die (dal 17° giorno di gravidanza al 22° giorno dopo il parto) è risultata compromessa.

Questi effetti sono stati correlati agli effetti farmacologici del prodotto sul parto. Non si è avuto alcun effetto avverso sul comportamento o sulla performance riproduttiva della prole di prima generazione attribuibile al trattamento materno con anastrozolo.

#### Carcinogenesi

Uno studio di carcinogenesi di due anni nel ratto ha evidenziato un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche e di polipi stromali uterini nelle femmine e di adenomi tiroidei nei maschi, soltanto alla dose elevata (25 mg/kg/die). Queste alterazioni sono insorte ad una dose che corrisponde ad un'esposizione 100 volte superiore a quella che si verifica con le dosi terapeutiche nell'uomo e non sono considerate clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

Uno studio di carcinogenesi di due anni nel topo ha evidenziato induzione di tumori ovarici benigni ed un'alterazione dell'incidenza di neoplasie linforeticolari (un minor numero di sarcomi istiocitici nelle femmine ed un maggior numero di decessi dovuti a linfoma). Questi cambiamenti sono considerati essere specie-specifici dell'inibizione aromatasica nel topo e non sono considerati clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Compresa:

Lattosio monoidrato

Povidone (K30) (E1201)

Glicolato di amido di sodio (tipo A)

Magnesio stearato (E572)

#### Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/AL e contenitore per compresse bianco in HDPE coperchio bianco in PP con chiusura a vite a prova di bambino.

#### Confezioni:

Blister: 28 compresse

Contenitore per compresse: 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A. Via Licinio, 11  
22036 Erba (CO)

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"1 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in Blister PVC/PVDC/Al – A.I.C. n. 040073013

"1 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in contenitore HDPE con chiusura a prova di bambino – A.I.C. n. 040073025

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

24 Gennaio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del...

Agenzia Italiana del Farmaco