

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ibistrazolo 1 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di anastrozolo

#### Eccipienti

Ogni compressa rivestita con film contiene 65 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 bianca, rotonda, rivestita con film del diametro di circa 6,6 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ibistrazolo è indicato nel:

- Trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata in donne in postmenopausa

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il dosaggio raccomandato di Ibistrazolo negli adulti compresi gli anziani è di una compressa da 1 mg una volta al giorno.

##### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

Ibistrazolo 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).

##### *Insufficienza renale*

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

##### *Insufficienza 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

Ibistrazolo deve essere assunto per via orale.

### 4.3 Controindicazioni

Ibistrazolo è controindicato in:

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### In generale

Anastrozolo 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 anastrozolo con analoghi dell'LHRH.

La somministrazione concomitante di anastrozolo 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 anastrozolo 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 anastrozolo nelle donne in postmenopausa (vedere paragrafo 4.8).

#### Insufficienza epatica

Anastrozolo 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 anastrozolo 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

Anastrozolo 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 Ibistrazolo deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.2).

#### Popolazione pediatrica

Anastrozolo 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).

Ibistrazolo 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, Ibistrazolo 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 con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp lattasi o di 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 anastrozolo 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 anastrozolo 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 Ibistrazolo 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 e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di anastrozolo in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ibistrazolo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento al seno

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

##### Fertilità

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

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Anastrozolo non compromette o compromette in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, poiché con l'uso di anastrozolo 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.

Le reazioni avverse riportate di seguito sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le classi di frequenze sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  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.

<b>Reazioni avverse per SOC e frequenza</b>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia Ipercolesterolemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Sonnolenza Sindrome del tunnel carpale*
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea Vomito
Patologie epatobiliari	Comune	Aumenti della fosfatasi alcalina, dell'alanina aminotransferasi 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia, dolore/rigidità alle articolazioni Artrite Osteoporosi
	Comune	Dolore osseo
	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 anastrozolo 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 anastrozolo. In caso di persistenza di sanguinamento, devono essere prese in considerazione ulteriori valutazioni.

La seguente tabella presenta la frequenza degli effetti indesiderati pre-definiti nello studio ATAC, indipendentemente dalla causalità, riportati in pazienti che ricevevano la terapia durante lo studio e fino a 14 giorni dopo l'interruzione della terapia.

**Tabella 2. Eventi avversi pre-definiti nello studio ATAC**

<b>Effetti Indesiderati</b>	<b>Anastrozolo (N=3092)</b>	<b>Tamoxifene (N=3094)</b>
Vampate di calore	1.104 (35.7%)	1.264 (40.9%)
Rigidità/dolore articolare	1.100 (35.6%)	911 (29.4%)
Disturbi dell'umore	597 (19.3%)	554 (17.9%)
Affaticamento/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, anca o polso/di Colles	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Fratture del polso/di Colles	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Fratture della colonna	43 (1.4%)	22 (0.7%)
Frattura dell'anca	28 (0.9%)	26 (0.8%)
Cataratta	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Sanguinamento vaginale	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Patologie ischemiche cardiovascolari	127 (4.1%)	104 (3.4%)
Angina pectoris	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Infarto del miocardio	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Patologie coronariche	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Ischemia del miocardio	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Perdite vaginali	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Eventi tromboembolico venosi	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Eventi tromboembolico venosi profondi inclusa l'embolia polmonare	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Eventi ischemici cerebrovascolari	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Cancro 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 1.000 anni-paziente per i gruppi trattati con anastrozolo e tamoxifene. Il tasso di fratture osservato per anastrozolo 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 anastrozolo 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 anastrozolo, riflettono un effetto protettivo di tamoxifene o un effetto specifico di anastrozolo oppure entrambi.

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza clinica di sovradosaggio accidentale è limitata. Negli studi animali, 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 che provoca sintomi tali da porre il soggetto in pericolo di vita. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico.

Nella gestione di un 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 anastrozolo non si lega altamente alle proteine plasmatiche. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed una attenta osservazione del soggetto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori enzimatici. Codice ATC: L02B G03.

Anastrozolo è un potente e altamente selettivo inibitore non steroideo dell'aromatasi. Nelle donne in post-menopausa, l'estradiolo viene prodotto principalmente a seguito della conversione dell'androstenedione in estrone mediante l'enzima aromatasi presente nei tessuti periferici. L'estrone viene poi successivamente convertito in estradiolo. È stato dimostrato che la riduzione dei livelli di estradiolo in circolo determina un effetto benefico nelle donne affette da carcinoma della mammella. Nelle donne in post-menopausa, anastrozolo alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80%, misurati con un test altamente sensibile. Anastrozolo non possiede attività progestinica, androgenica o estrogenica.

Dosi giornaliere regolari di anastrozolo 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 corticoidi.

#### 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, per valutare l'efficacia di anastrozolo 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 anastrozolo una volta al giorno o 20 mg di tamoxifene una volta la 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, uno studio ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo per anastrozolo 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 anastrozolo e tamoxifene rispettivamente,  $p=0,006$ ); il tasso di risposta obiettiva della malattia era simile sia per anastrozolo che tamoxifene. Il secondo studio ha mostrato che anastrozolo 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*

Anastrozolo è stato sperimentato in due studi clinici controllati 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 anastrozolo 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.

#### Densità Minerale Ossea (DMO)

In uno studio di fase III/IV, 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 accordato l'esonero all'obbligo del deposito dei risultati degli studi con Anastrozolo in uno o più sottogruppi di popolazioni pediatriche con bassa statura a causa di una deficienza dell'ormone della crescita (GHD), testotossicosi, ginecomastia e sindrome di McCune-Albright (vedere paragrafo 4.2).

#### 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*

Studio 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 1mg/die o placebo ogni giorno fino a per 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.

Un trial in 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*

Studio internazionale, multicentrico, esplorativo, in aperto di anastrozolo, condotto in 28 bambine (di età tra 2 e < 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.

## **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 anastrozolo 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 di 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. 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 <30ml/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 non-clinici 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 a 2 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 solo ad alte dosi (25 mg/kg/die). Queste alterazioni sono insorte a una dose che corrisponde a 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 e un'alterazione dell'incidenza di neoplasie linforeticolari (un minor numero di sarcomi istiocitici nelle femmine e un maggior numero di decessi dovuti a linfomi). 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**

*Nucleo della compressa:*

lattosio monoidrato

amido di mais

povidone K-30

cellulosa microcristallina pH 102  
sodio amido glicolato tipo A  
silice colloidale anidro  
magnesio stearato (E572)  
talco

*Film di rivestimento:*  
ipromellosa cp (E464)  
macrogol 400  
titanio diossido (E171)  
talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/Alluminio  
Confezione da 28 e 30 compresse.

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

Ibigen S.r.l. - Via Fossignano, 2  
04011 Aprilia (LT)  
Italia

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 040653014/M - "1 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/Al  
AIC 040653026/M - "1 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Al

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

Luglio 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2012