

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAOLOZ "1 mg compresse rivestite" 28 compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di anastrozolo.

Per gli Eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con recettori per gli estrogeni negativi a meno che non avessero precedentemente avuto una risposta clinica positiva a tamoxifene.

Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma invasivo della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa.

Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa, dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti compresi gli anziani:

una compressa da 1 mg per via orale una volta al giorno.

Bambini:

RAOLOZ non è raccomandato per l'uso nei bambini a causa di insufficienti dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Pazienti con alterata funzionalità renale: non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con alterata funzionalità renale lieve o moderata.

Pazienti con alterata funzionalità epatica: non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con epatopatia lieve.

Per gli stadi precoci della malattia la durata raccomandata del trattamento è di 5 anni.

4.3. Controindicazioni

RAOLOZ è controindicato:

- nelle donne in premenopausa;
- in gravidanza e durante l'allattamento;
- nelle pazienti con grave compromissione renale (con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min);
- nelle pazienti con epatopatia moderata o severa;
- nelle pazienti con ipersensibilità nota all'anastrozolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti riportati nel paragrafo 6.1.

Le terapie a base di estrogeni non devono essere somministrate in concomitanza a **RAOLOZ** poichè ne contrasterebbero l'azione farmacologica.

Terapia concomitante con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

RAOLOZ non è raccomandato nei bambini poichè la sicurezza e l'efficacia non sono state verificate in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 5.1).

Raoloz non deve essere usato nei ragazzi con carenza dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento con ormone della crescita. Nello studio clinico principale l'efficacia non è stata dimostrata e la sicurezza non è stata stabilita (vedere paragrafi 5.1). Poiché anastrozolo riduce i

livelli di estradiolo, Raoloz 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 nei bambini e negli adolescenti.

La menopausa deve essere accertata biochimicamente in qualsiasi paziente in cui esista qualche dubbio sullo stato ormonale.

Non ci sono dati che supportino la sicurezza d'impiego di **RAOLOZ** nelle pazienti con compromissione epatica moderata o severa e nelle pazienti con compromissione renale grave (con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min).

Le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte alla valutazione della densità minerale ossea mediante densitometria ossea quale ad esempio la densitometria digitale a raggi X (DEXA), 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.

Non ci sono dati disponibili per l'utilizzo di anastrozolo con gli analoghi dell'LHRH. Questa combinazione non deve essere utilizzata al di fuori di studi clinici.

Poiché **RAOLOZ** abbassa i livelli circolanti di estrogeno può causare una riduzione della densità minerale ossea con un possibile conseguente aumento del rischio di fratture.

L'uso dei bifosfonati può arrestare l'ulteriore perdita della densità minerale ossea causata da anastrozolo nelle donne in postmenopausa e può essere preso in considerazione.

Questo prodotto contiene lattosio. I 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 e altre forme di interazione

Gli studi di interazione clinica con antipirina o cimetidina indicano che la co-somministrazione di **RAOLOZ** con altri farmaci probabilmente non causa interazioni, mediate dal citocromo P450, clinicamente significative.

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

Le terapie a base di estrogeni non devono essere somministrate in concomitanza con **RAOLOZ** poichè ne contrasterebbero l'azione farmacologica.

Tamoxifene non deve essere somministrato in concomitanza con **RAOLOZ** in quanto può diminuirne l'azione farmacologica (vedere paragrafo 4.3).

4.6. Gravidanza e allattamento

RAOLOZ è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

È improbabile che **RAOLOZ** influisca sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, poichè con l'uso di **RAOLOZ** sono stati riportati casi di astenia e sonnolenza, deve essere prestata attenzione nel guidare o nell'usare macchine se tali sintomi persistono.

4.8. Effetti indesiderati

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 9366 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella operabile trattate per 5 anni (Studio ATAC).

Classificazione per sistema e organo	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Anoressia, principalmente di natura lieve. Ipercolesterolemia, principalmente di natura lieve o moderata
Patologie del sistema nervoso	Molto comune ($\geq 1/10$)	Cefalea principalmente di natura lieve o moderata
	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Sonnolenza, principalmente di natura lieve o moderata Sindrome del tunnel carpale
Patologie vascolari	Molto comune ($\geq 1/10$)	Vampate di calore, principalmente di natura lieve o moderata
Patologie gastrointestinali	Molto comune ($\geq 1/10$)	Nausea, principalmente di natura lieve o moderata
	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Diarrea, principalmente di natura lieve o moderata. Vomito, principalmente di natura lieve o moderata
Patologie epatobiliari	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Aumenti della fosfatasi alcalina, dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi
	Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Aumenti di gamma GT e bilirubina Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune ($\geq 1/10$)	Rash cutaneo, principalmente di natura lieve o moderata
	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Diradamento dei capelli (alopecia), principalmente di natura lieve o moderata Reazioni allergiche
	Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Orticaria
	Rare ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Eritema multiforme Reazioni anafilattoidi Vasculite cutanea (inclusi alcuni casi di porpora di Henoch-Schönlein)
	Non noto	Sindrome di Stevens-Johnson** Angioedema**
Patologie del sistema muscolo scheletrico e tessuto connettivo	Molto comune ($\geq 1/10$)	Artralgia/rigidità delle articolazioni Artrite
	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Dolore osseo

	Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Dita a scatto
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Secchezza vaginale, principalmente di natura lieve o moderata Sanguinamento vaginale, principalmente di natura lieve o moderata*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune ($\geq 1/10$)	Astenia, principalmente di natura lieve o moderata

*Sanguinamento vaginale è stato riportato comunemente soprattutto nelle pazienti con carcinoma della mammella in fase avanzata durante le prime settimane dopo aver cambiato la terapia ormonale in atto con il trattamento con RAOLOZ.

Se il sanguinamento persiste, devono essere prese in considerazione ulteriori valutazioni.

** Non può essere stimato dai dati disponibili.

Poiché RAOLOZ abbassa i livelli circolanti di estrogeno può causare una riduzione della densità minerale ossea esponendo alcuni pazienti ad un più alto rischio di fratture (vedere paragrafo 4.4).

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

Effetti avversi	RAOLOZ (N=3092)	Tamoxifene (N=3094)
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%)
Malattie ischemiche cardiovascolari	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 incluso embolia polmonare	48(1.6%)	74 (2.4%)
Eventi ischemici cerebrovascolari	62 (2.0%)	88 (2.8%)

Effetti avversi	RAOLOZ (N=3092)	Tamoxifene (N=3094)
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 RAOLOZ e tamoxifene. Il tasso di fratture osservato per RAOLOZ è simile al range riportato in popolazioni in postmenopausa della stessa età. 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.

L'incidenza di osteoporosi è stata del 10,5% nelle pazienti trattate con RAOLOZ e del 7,3% nelle pazienti trattate con tamoxifene.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza clinica di sovradosaggio accidentale di RAOLOZ è limitata. Negli studi sull'animale, anastrozolo ha dimostrato bassa tossicità acuta. Gli studi clinici sono stati condotti con varie dosi di RAOLOZ, fino a 60 mg in dose singola nei volontari maschi sani e fino a 10 mg al giorno nelle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata; questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è stata stabilita la dose singola di RAOLOZ che provoca 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, tenendo anche in considerazione la possibilità che siano stati assunti diversi farmaci. Se il paziente è sveglio, il vomito può essere indotto. Inoltre, poichè RAOLOZ non si lega altamente alle proteine plasmatiche, la dialisi può essere d'aiuto. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed una attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: L02BG03 (inibitori enzimatici).

RAOLOZ è un inibitore non steroideo, potente ed altamente selettivo, dell'aromatasi. Nelle donne in post-menopausa, l'estradiolo viene prodotto principalmente nei tessuti periferici a seguito della conversione, mediante l'enzima aromatasi, dell'androstenedione in estrone. 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 post-menopausa, RAOLOZ alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80%. Tali concentrazioni sono state misurate con un test altamente sensibile.

RAOLOZ non possiede attività progestinica, androgenica o estrogenica.

Dosi giornaliere di RAOLOZ 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 ACTH. Pertanto non è necessaria la somministrazione aggiuntiva di corticosteroidi.

Trattamento primario adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella

In un ampio studio di fase III condotto in 9366 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella operabile trattate per 5 anni, RAOLOZ si è dimostrato statisticamente superiore a tamoxifene per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia. Il beneficio osservato per la sopravvivenza libera da malattia è stato maggiore per RAOLOZ rispetto a tamoxifene nella popolazione di pazienti con recettori ormonali positivi, prospetticamente definita. RAOLOZ è risultato statisticamente superiore a tamoxifene per quanto riguarda il tempo alla recidiva. La differenza era maggiore di quella osservata per la sopravvivenza libera da malattia sia per la popolazione complessiva sia per la popolazione con i recettori ormonali positivi. RAOLOZ è

risultato statisticamente superiore a tamoxifene in termini di tempo alla recidiva a distanza. L'incidenza di carcinoma della mammella controlaterale è risultata statisticamente ridotta per RAOLOZ rispetto a tamoxifene. Dopo 5 anni di terapia anastrozolo è almeno efficace quanto tamoxifene in termini di sopravvivenza totale. Tuttavia, a causa dei bassi tassi di decessi, è richiesto un ulteriore follow-up per determinare più precisamente la sopravvivenza a lungo termine di anastrozolo rispetto a tamoxifene. Con un follow-up mediano di 68 mesi le pazienti nello studio ATAC non sono state seguite per un tempo sufficiente dopo i 5 anni di trattamento per permettere un confronto degli effetti a lungo termine del trattamento con RAOLOZ rispetto a tamoxifene.

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 dell'Intention-to-treat		Tumore con recettore ormonale positivo	
	RAOLOZ (N=3125)	Tamoxifene(N=3116)	RAOLOZ (N=2618)	Tamoxifene(N=2598)
Sopravvivenza libera da malattia^a	575(18.4)	651(20.9)	424(16.2)	497(19.1)
Hazard ratio	0.87		0.83	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.78 - 0.97		0.73 - 0.94	
valore di p	0.0127		0.0049	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza^b	500(16.0)	530(17.0)	370(14.1)	394(15.2)
Hazard ratio	0.94		0.93	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.83 - 1.06		0.80 - 1.07	
valore di p	0.2850		0.2838	
Tempo alla recidiva^c	402(12.9)	498(16.0)	282(10.8)	370(14.2)
Hazard ratio	0.79		0.74	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.70 - 0.90		0.64 - 0.87	
valore di p	0.0005		0.0002	
Tempo alla recidiva a distanza^d	324(10.4)	375(12.0)	226(8.6)	265(10.2)
Hazard ratio	0.86		0.84	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.74 - 0.99		0.70 - 1.00	

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 dell'Intention-to-treat		Tumore con recettore ormonale positivo	
	RAOLOZ (N=3125)	Tamoxifene(N=3116)	RAOLOZ (N=2618)	Tamoxifene(N=2598)
valore di p	0.0427		0.0559	
Carcinoma primario della mammella controlaterale	35(1.1)	59(1.9)	26(1.0)	54(2.1)
Odds ratio	0.59		0.47	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.39 - 0.89		0.30 - 0.76	
valore di p	0.0131		0.0018	
Sopravvivenza totale^e	411(13.2)	420(13.5)	296(11.3)	301(11.6)
Hazard ratio	0.97		0.97	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.85 - 1.12		0.83 - 1.14	
valore di p	0.7142		0.7339	

a 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).

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

c 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.

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

e Numero (%) di pazienti deceduti.

Come per tutte le decisioni sui trattamenti, le donne con carcinoma della mammella e i loro medici devono valutare insieme i relativi benefici e i rischi del trattamento.

Quando RAOLOZ e tamoxifene sono stati co-somministrati, l'efficacia e la tollerabilità sono risultate simili a quelle osservate con tamoxifene da solo, indipendentemente dallo stato recettoriale. L'esatto meccanismo di questo effetto non è ancora chiaro. Non si ritiene che sia dovuto a una riduzione del grado di soppressione dell'estradiolo da parte di RAOLOZ.

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

In uno studio di fase III (ABCSG 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, sostituire RAOLOZ, dopo due anni di trattamento adiuvante con tamoxifene, è risultato statisticamente superiore rispetto a

proseguire con tamoxifene, in termini di sopravvivenza libera da malattia, dopo un follow-up mediano di 24 mesi.

Il tempo alla ricaduta, sia locale che a distanza, e il tempo alla ricaduta a distanza hanno confermato un vantaggio statisticamente significativo per RAOLOZ, in linea con i risultati per la sopravvivenza libera da malattia. L'incidenza di carcinoma della mammella controlaterale è stata molto bassa nei due bracci di trattamento con un vantaggio numerico per RAOLOZ

La sopravvivenza globale è stata simile nei due gruppi di trattamento.

Sintesi degli obiettivi e dei risultati dello studio ABCSG 8		
Obiettivi di efficacia	Numero di eventi (frequenza)	
	RAOLOZ (N=1297)	Tamoxifene (N=1282)
Sopravvivenza libera da malattia	65(5.0)	93(7.3)
Hazard ratio	0.67	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.49 - 0.92	
Valore di p	0.014	
Tempo alla recidiva	36(2.8)	66(5.1)
Hazard ratio	0.53	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.35 - 0.79	
Valore di p	0.002	
Tempo alla recidiva locale o a distanza	29(2.2)	51(4.0)
Hazard ratio	0.55	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.35 - 0.87	
Valore di p	0.011	
Tempo alla recidiva a distanza	22 (1.7)	41(3.2)
Hazard ratio	0.52	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.31 - 0.88	
Valore di p	0.015	
Carcinoma della mammella controlaterale	7(0.5)	15(1.2)
Odds ratio	0.46	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.19 - 1.13	
Valore di p	0.090	
Sopravvivenza totale	43(3.3)	45(3.5)
Hazard ratio	0.96	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.63 - 1.46	
Valore di p	0.840	

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

Il profilo di sicurezza di RAOLOZ 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 recettori ormonali positivi.

Studio di anastrozolo con bifosfonato risendronato (SABRE)

Densità minerale ossea (DMO)

Nello studio SABRE di fase III/IV, 234 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce con recettori ormonali positivi in previsione di trattamento con 1 mg/die di RAOLOZ, sono state stratificate a gruppi di rischio basso, moderato e alto in accordo con il loro rischio esistente di fragilità alle fratture. Il parametro di efficacia primario era l'analisi della densità di massa ossea sul rachide usando il DEXA scanning. Tutte le pazienti ricevevano un trattamento con vitamina D e calcio. Le pazienti nel gruppo a basso rischio ricevevano RAOLOZ da solo (N=42), quelle nel gruppo moderato sono state randomizzate ad RAOLOZ più risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=77) o RAOLOZ più placebo (N=77) e quelle ad alto rischio ricevevano RAOLOZ 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 di fragilità alle fratture moderato o alto non hanno mostrato una riduzione della densità di massa ossea (misurata attraverso la densità minerale ossea al DEXA scanning) quando trattate con RAOLOZ 1 mg/die in combinazione con risedronato 35 mg una volta alla settimana. Inoltre, una riduzione della densità minerale ossea (DMS), non statisticamente significativa, è stata osservata nel gruppo a basso rischio trattato con RAOLOZ 1 mg/die da solo. Questi risultati si sono rispecchiati nella variabile secondaria di efficacia della variazione, rispetto al basale, del BMD nell'anca in toto a 12 mesi.

Questo studio mette in evidenza che l'uso dei bifosfonati deve 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 RAOLOZ.

Lipidi

Nello studio SABRE si è avuto un effetto neutrale sui lipidi plasmatici, nei pazienti trattati con RAOLOZ più risedronato.

Pediatria

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

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinunciato all'obbligo del deposito dei risultati degli studi con Raoloz 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.

Bassa statura dovuta a deficienza dell'ormone della crescita

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

Dopo 3 anni, anastrozolo ha mostrato di rallentare, in modo statisticamente significativo, la maturazione dell'osso nei ragazzi in età puberale in terapia con ormone della crescita. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata con il placebo per i parametri correlati alla crescita dell'altezza stimata nell'adulto, dell'altezza, dell'altezza SDS e della velocità dell'altezza. 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 braccio con anastrozolo confrontato con placebo.

Testotossicosi

Uno studio in aperto, non comparativo, multicentrico ha valutato 14 pazienti maschi (età 2-9) con pubertà familiare precoce limitata al maschio, anche nota come testotossicosi, trattati in combinazione con Raoloz 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 è stato 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 sei mesi precedenti l'entrata nello studio.

Studi nella ginecomastia

Lo studio 0006 era randomizzato, doppio cieco, multicentrico in 82 ragazzi in età puberale (di età compresa 11-18 anni) con ginecomastia di durata superiore a 12 mesi, trattati con RAOLOZ 1mg/die o placebo ogni giorno 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.

Lo studio 0001 era uno studio aperto di farmacocinetica a dosi multiple di RAOLOZ 1 mg/die, in 36 ragazzi in età puberale con ginecomastia di durata inferiore a 12 mesi. Gli obiettivi secondari erano la valutazione della proporzione di pazienti con riduzione, dopo sei mesi di trattamento di almeno il 50%, rispetto al valore basale, del volume calcolato di ginecomastia di entrambe le mammelle combinate la tollerabilità e la sicurezza dei pazienti.

Un sottogruppo farmacodinamico di 25 ragazzi, in questo studio, è stato selezionato per esplorare i benefici potenziali di anastrozolo. Si è osservata una riduzione del volume totale della mammella del 50% o maggiore, a 6 mesi è stata vista nel 55,6% e nel 77,8% (misurata rispettivamente con ultrasuoni e calibro) (solo dati osservazionali, non sono state condotte analisi statistiche su questi risultati).

Studi nella sindrome di McCune-Albright

Lo studio 0046 era internazionale, multicentrico, esplorativo, in aperto di RAOLOZ in 28 bambine (di età tra 2 e <10 anni) con sindrome di McCune-Albright (MAS). L'obiettivo primario era 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 dei pazienti che soddisfavano 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).

Delle pazienti con sanguinamento vaginale basale, il 28% in corso di trattamento ha sperimentato una riduzione $\geq 50\%$ della frequenza dei giorni di sanguinamento; il 40% ha sperimentato una interruzione oltre un periodo di 6 mesi e il 12% ha sperimentato un'interruzione per un periodo superiore a 12 mesi.

La valutazione globale degli eventi avversi nei bambini con meno di 10 anni non ha evidenziato criticità sulla sicurezza o sulla tollerabilità.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento di anastrozolo è rapido e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono generalmente entro due ore dalla somministrazione (a digiuno).

Anastrozolo è eliminato lentamente con un'emivita plasmatica di 40-50 ore. 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 durante la somministrazione una volta al giorno di RAOLOZ in compresse. Circa il 90-95% delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo allo steady-state sono ottenute dopo 7 giorni.

Non c'è evidenza di tempo o dose dipendenza dei parametri farmacocinetici di anastrozolo.

Nelle donne in post-menopausa la farmacocinetica di anastrozolo è indipendente dall'età.

Nei ragazzi con ginecomastia puberale, 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 ragazze rispetto ai ragazzi e l'esposizione è più alta. Nelle ragazze anastrozolo è stato ampiamente distribuito ed eliminato lentamente, con un'emivita stimata approssimativamente di 0,8 giorni.

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

Anastrozolo è ampiamente metabolizzato nelle donne in post-menopausa: meno del 10% della dose è 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.

La clearance plasmatica dopo una dose orale di anastrozolo nei volontari affetti da cirrosi epatica stabile o da insufficienza renale è rimasta nell'intervallo osservato nei volontari sani.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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 45mg/kg/die per via orale.

Tossicità cronica

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.

Studi di tossicità sulla riproduzione

La somministrazione orale di 1mg/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 rilevanti. 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 rispettivamente alle dosi fino a 1 e 0,2 mg/Kg/die.

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

Lattosio monoidrato, povidone K30, sodio amido glicollato, magnesio stearato, ipromellosa 5cp, macrogol 300, titanio biossido (E171)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Validità

3 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra di 30°C

6.5. Natura e capacità del contenitore

Blister in PVC/Alluminio. Confezione da 28 compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039896016

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/11/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2011

11. DOSIMETRIA

///

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI
///

Agenzia Italiana del Farmaco