

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anastrozolo Hikma 1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di anastrozolo.

Eccipiente(i): ogni compressa contiene 65 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film bianca, rotonda.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Anastrozolo Hikma è indicato per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Anastrozolo Hikma per gli adulti, compresi gli anziani, è di una compressa da 1mg una volta al giorno

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Compromissione renale

Non si raccomanda alcun aggiustamento posologico nelle pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale grave, la somministrazione di Anastrozolo Hikma deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non si raccomanda alcun aggiustamento posologico nelle pazienti con epatopatia lieve. È consigliata cautela nelle pazienti con moderata o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Anastrozolo Hikma deve essere assunto per via orale.

4.3 Controindicazioni

L'anastrozolo è controindicato:

- nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento

- nelle pazienti con ipersensibilità all'anastrozolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti riportati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In generale

Anastrozolo Hikma 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 Hikma con analoghi dell'LHRH. La somministrazione concomitante di Anastrozolo Hikma 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 Hikma 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 Hikma nelle donne in postmenopausa (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

Anastrozolo Hikma 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).

Anastrozolo Hikma 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, Anastrozolo Hikma 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

L'anastrozolo inibisce il citocromo P450 1A2, 2C8/9 e 3A4 *in vitro*, ma uno studio clinico di interazione con antipirina e warfarin ha indicato che l'anastrozolo, a dosi di 1 mg, non inibisce in misura significativa metabolismo di antipirina e R- e S-warfarin dimostrando che la co-somministrazione di Anastrozolo Hikma 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 Hikma 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 Anastrozolo Hikma 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 adeguati riguardanti l'uso dell'anastrozolo in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'anastrozolo è controindicato nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se l'anastrozolo venga escreto nel latte umano. L'anastrozolo è controindicato nella donna durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati studiati gli effetti di Anastrozolo Hikma 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 Hikm non compromette o compromette in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, sono state descritte astenia e sonnolenza durante l'uso dell'anastrozolo; occorre quindi usare prudenza durante la guida o l'uso di macchinari fintanto che persistano tali sintomi.

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 *anastrozolo, 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 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.

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
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.

Nella tabella seguente sono riportate le frequenze degli eventi avversi pre-specificati osservati nello studio ATAC dopo un follow up mediano di 68 mesi, indipendentemente da una relazione causale, riportati nelle pazienti trattate con la terapia dello studio e fino a 14 giorni dopo l'interruzione di tale trattamento.

Tabella 2 Eventi avversi pre-definiti nello studio ATAC

Effetti indesiderati	Anastrozolo (N=3092)	Tamoxifene (N=3094)
Vampate di calore	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Dolore/rigidità articolare	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, 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%)

Nei gruppi trattati con anastrozolo e tamoxifene sono state osservate, rispettivamente, frequenze di frattura di 22 per 1.000 anni-paziente e 15 per 1.000 anni-paziente dopo un follow-up mediano di 68 mesi.

La frequenza di frattura osservata per l'anastrozolo è simile a quella riportata nella popolazione in post-menopausa della stessa fascia d'età. L'incidenza di osteoporosi è stata del 10,5% nelle pazienti trattate con anastrozolo e del 7,3% nelle pazienti trattate con tamoxifene.

Non è stato stabilito se le frequenze di frattura e osteoporosi rilevate nello studio ATAC nelle pazienti trattate con anastrozolo rispecchino un effetto protettivo del tamoxifene, un effetto specifico dell'anastrozolo o entrambi.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica di sovradosaggio con l'anastrozolo è limitata. Negli studi condotti su animali è stata osservata una bassa tossicità acuta da parte dell'anastrozolo.

Sono stati condotti studi clinici con varie dosi di anastrozolo: fino a 60 mg in dose singola in volontari sani di sesso maschile e fino a 10 mg al giorno in donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato; tali dosi sono state ben tollerate. Non è stata stabilita una dose singola di anastrozolo che induca una sintomatologia tale da porre il soggetto in pericolo di vita.

Non esiste alcun 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: L02BG03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'anastrozolo è un inibitore non steroideo potente e altamente selettivo delle aromatasi. Nelle donne in post-menopausa, l'estradiolo viene prodotto principalmente tramite conversione dell'androstenedione in estrone tramite il complesso enzimatico delle aromatasi, presente nei tessuti periferici. Successivamente, l'estrone viene convertito in estradiolo.

È stato mostrato che la riduzione dei livelli di estradiolo circolante possiede un effetto benefico nelle donne con carcinoma mammario. Nelle donne in post-menopausa, una dose giornaliera di 1 mg di anastrozolo ha ridotto i livelli di estradiolo di oltre l'80% misurati con un test altamente sensibile.

L'anastrozolo non possiede alcuna attività progestinica, androgenica o estrogenica.

Dosi giornaliere regolari di anastrozolo fino a 10 mg non hanno avuto effetti sulla secrezione del cortisolo o dell'aldosterone, determinate prima o dopo il test standard di stimolazione con 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 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, lo Studio 1033IL/0030 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. Lo studio 1033IL/0027 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 (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 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.

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 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 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.

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 e 16 anni) con GHD trattati da 12 a 36 mesi con anastrozolo 1mg/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 2-9) con pubertà familiare precoce limitata al maschio, 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 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 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.

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 < 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 dell'anastrozolo, il principio attivo dell'anastrozolo, è rapido. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta generalmente entro due ore dopo la somministrazione a digiuno. L'assunzione di cibo riduce 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.

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

L'anastrozolo si lega soltanto per il 40% alle proteine plasmatiche.

Anastrozolo viene eliminato lentamente con una emivita di eliminazione plasmatica da 40 a 50 ore.

Nelle donne in post-menopausa, l'anastrozolo viene ampiamente metabolizzato e meno del 10% della dose viene escreto invariato nelle urine entro 72 ore dopo la somministrazione. Il metabolismo dell'anastrozolo avviene tramite N-dealchilazione, idrossilazione e glucuronidazione. I metaboliti vengono escreti principalmente nelle urine.

Il triazolo, il principale metabolita dell'anastrozolo nel plasma, non inibisce le 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 Hikma 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. In studi di tossicità acuta nei roditori, la dose letale mediana di anastrozolo è stata superiore a 100 mg/kg/die per via orale e superiore a 50 mg/kg/die per via intraperitoneale. In uno studio di tossicità orale acuta nel cane, la dose letale mediana è stata superiore a 45 mg/kg/die.

Tossicità cronica

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti avversi solo ad alte dosi. Gli studi di tossicità a dosi multiple sono stati condotti nel ratto e nel cane. Negli studi di tossicità non sono stati determinati livelli di anastrozolo privi di effetto, ma gli effetti osservati a dosi basse (1 mg/kg/die) e medie (cane 3 mg/kg/die; ratto 5 mg/kg/die) sono stati correlati alle proprietà farmacologiche o di induzione enzimatica dell'anastrozolo e non sono stati accompagnati da alterazioni tossiche o degenerative significative.

Mutagenesi

Gli studi di tossicologia genetica hanno mostrato che l'anastrozolo non è mutageno o clastogeno.

Tossicità riproduttiva

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 anastrozolo a ratti femmina ha indotto un'alta incidenza di infertilità a dosi di 1 mg/kg/die e ha aumentato le perdite pre-impianto a dosi di 0,02 mg/kg/die. Tali effetti si sono manifestati a dosi clinicamente rilevanti e la loro comparsa nella specie umana non può essere esclusa. Questi effetti sono stati correlati alle proprietà farmacologiche del prodotto e sono risultati completamente reversibili dopo un periodo di sospensione del prodotto di 5 settimane.

La somministrazione orale di anastrozolo a femmine di ratto e femmine di coniglio gravide fino a dosi rispettivamente di 1,0 mg/kg/die e 0,2 mg/kg/die non ha indotto effetti teratogeni. Gli effetti osservati (ipertrofia placentare nel ratto e aborto nel coniglio) sono stati correlati alla farmacologia del preparato.

La sopravvivenza della progenie dei ratti trattati con anastrozolo a dosi pari o superiori a 0,02 mg/kg/die (dal giorno 17 di gestazione al giorno 22 post-partum) è stata compromessa. Tale effetto è stato correlato agli effetti farmacologici del prodotto sul parto. Non si sono manifestati effetti avversi sul comportamento o sulla capacità riproduttiva della prole di prima generazione attribuibili al trattamento della madre con anastrozolo.

Carcinogenesi

In uno studio di carcinogenesi della durata di due anni nel ratto, un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche e di polipi stromali uterini nelle femmine e di adenomi tiroidei nei maschi è stato riscontrato esclusivamente ad alte dosi (25 mg/kg/die). Tali alterazioni sono insorte a una dose corrispondente a un'esposizione 100 volte superiore a quella delle dosi terapeutiche nell'uomo e non sono considerate clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

In uno studio di oncogenesi della durata di due anni nel topo, sono stati riscontrati l'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 linfoma). Tali alterazioni sono considerate effetti specie-specifici dell'inibizione delle aromatasi nel topo e non sono ritenute 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
Cellulosa microcristallina
Amido sodio glicolato tipo A
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Talco

Film di rivestimento:

Ipromellosa
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

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/alluminio con 10 o 14 compresse
20, 28, 30, 98 o 100 compresse rivestite con film
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel: +351 21 960 84 10

Fax: +351 21 961 51 02
e-mail: geral@hikma.pt

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

039191010/M - "Anastrozolo Hikma 1 Mg Compresse Rivestite Con Film"
20 Compresse In Blister Pvc/Al
039191022/M - "Anastrozolo Hikma 1 Mg Compresse Rivestite Con Film"
28 Compresse In Blister Pvc/Al
039191034/M - "Anastrozolo Hikma 1 Mg Compresse Rivestite Con Film"
30 Compresse In Blister Pvc/Al
039191046/M - "Anastrozolo Hikma 1 Mg Compresse Rivestite Con Film"
98 Compresse In Blister Pvc/Al
039191059/M - "Anastrozolo Hikma 1 Mg Compresse Rivestite Con Film"
100 Compresse In Blister Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03/02/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco