

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anastrozolo Ranbaxy 1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di anastrozolo.

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa contiene 65 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa bianca, rotonda, rivestita con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Anastrozolo Ranbaxy 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 Ranbaxy per gli adulti compresi gli anziani è una compressa da 1 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

L'uso di Anastrozolo Ranbaxy non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Insufficienza renale

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nelle pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Nelle pazienti con insufficienza renale grave, la somministrazione di Anastrozolo Ranbaxy deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nelle pazienti con insufficienza epatica lieve. Si consiglia cautela nelle pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Anastrozolo Ranbaxy deve essere assunto per via orale.

4.3 Controindicazioni

L'anastrozolo è controindicato in:

- donne in gravidanza e durante l'allattamento;
- 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 Ranbaxy 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 [FS] e/o dell'estradiolo) in ogni paziente in cui esiste il dubbio sullo stato di menopausa. Non ci sono dati che supportino l'uso di Anastrozolo Ranbaxy con gli analoghi dell'LHRH.

Deve essere evitata la somministrazione contemporanea di tamoxifene o di terapie contenenti estrogeni con Anastrozolo Ranbaxy poiché questo può diminuire la sua azione farmacologica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Effetto sulla densità minerale ossea

Poiché Anastrozolo Ranbaxy abbassa i livelli circolanti di estrogeno, ciò può causare una riduzione della densità minerale ossea con un conseguente possibile aumento di 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. Può essere preso in considerazione l'uso di trattamenti specifici, per esempio i bifosfonati, in quanto può fermare l'ulteriore perdita di densità minerale ossea causata da Anastrozolo Ranbaxy nelle donne in postmenopausa (vedere paragrafo 4.8)

Insufficienza epatica

Anastrozolo Ranbaxy non è stato studiato nelle pazienti affette da carcinoma della mammella con insufficienza epatica moderata o grave. L'esposizione ad anastrozolo può essere aumentata nei soggetti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2); la somministrazione di Anastrozolo Ranbaxy in pazienti con insufficienza epatica moderata e grave deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento si deve basare sulla valutazione del rischio/beneficio di ogni singola paziente.

Insufficienza renale

Anastrozolo Ranbaxy non è stato studiato nelle pazienti affette da carcinoma della mammella con insufficienza renale grave. L'esposizione ad anastrozolo non aumenta nei soggetti con insufficienza renale grave (GRF <30ml/min, vedere paragrafo 5.2); la somministrazione di Anastrozolo Ranbaxy deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Anastrozolo Ranbaxy non è raccomandato nei bambini poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Anastrozolo non deve essere usato nei ragazzi con deficit dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento dell'ormone della crescita. Nei principali studi clinici l'efficacia non è stata dimostrata e non è stata stabilita la sicurezza (vedere paragrafo 5.1). Poiché l'anastrozolo riduce i livelli di estradiolo, Anastrozolo Ranbaxy non deve essere nelle ragazze con deficit dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento dell'ormone della crescita. Non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti.

Ipersensibilità al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari disturbi ereditari come l'intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'anastrozolo inibisce *in vitro* i citocromi 1A2, 2C8/9 e 3A4. Studi di interazione clinica con antipirina e warfarin hanno mostrato che l'anastrozolo, alla dose di 1 mg, non inibisce significativamente il metabolismo di antipirina e R- e S-warfarin, ciò indica che la somministrazione contemporanea di Anastrozolo Ranbaxy con altri medicinali è improbabile che causi una interazione, clinicamente significativa, mediate dagli enzimi CYP.

Non sono stati identificati gli enzimi che mediano il metabolismo di anastrozolo. La cimetidina, un debole, non specifico inibitore degli enzimi CYP non altera le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo. Non è noto l'effetto dei potenti inibitori CYP.

Una revisione dei dati di sicurezza da studi clinici non ha rivelato interazioni clinicamente significative nei pazienti trattati con Anastrozolo Ranbaxy ed anche con altri medicinali prescritti comunemente.

Non vi sono state interazioni clinicamente significative con i bifosfonati (vedere paragrafo 5.1).

Deve essere evitata la somministrazione contemporanea di tamoxifene o terapie contenenti estrogeni con Anastrozolo Ranbaxy in quanto questo può diminuirne la sua azione farmacologica (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di Anastrozolo Ranbaxy in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Anastrozolo Ranbaxy è controindicato in gravidanza.

Allattamento

Non vi sono dati sull'uso di Anastrozolo Ranbaxy durante l'allattamento. Anastrozolo Ranbaxy è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono stati studiati gli effetti di Anastrozolo Ranbaxy sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati da studi clinici, studi post-marketing o rapporti spontanei. Se non specificato, le categorie di frequenza sono state calcolate dal numero di eventi avversi riportati in un ampio studio di fase III condotto su 9366 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella operabile in terapia adiuvante per 5 anni (ATAC Studio [Anastrozolo Ranbaxy, tamoxifene, da solo o in combinazione]).

Gli effetti indesiderati sotto elencati sono classificati secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le classi di frequenze sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$). Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono stati: mal di testa, vampate di calore, nausea, artralgia, rigidità delle articolazioni, artrite e astenia.

Tabella 1 – Effetti indesiderati secondo la classificazione per Sistemi, Organi e frequenze

Classificazione per Sistemi Organi e Frequenza (SOC)		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	Anoressia, Ipercolesterolemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Mal di testa
	Comune	Sonnolenza, Sindrome del tunnel carpale *
<i>Patologie vascolari</i>	Molto comune	Vampate di calore
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Nausea

	Comune	Diarrea Vomito
<i>Patologie epatobiliari</i>	Comune	Aumenti della fosfatasi alcalina, dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi
	Non comune	Aumenti delle gamma GT e della bilirubina Epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Assottigliamento dei capelli (alopecia), Reazioni allergiche
	Non comune	Orticaria
	Raro	Eritema multiforme, Reazioni anafilattoidi, Vasculite cutanea (inclusi alcuni casi di porpora di Henoch-Schönlein) **
	Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson Angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Artralgia/rigidità articolari, Artrite, Osteoporosi
	Comune	Dolore alle ossa
	Non comune	Sindrome del "dito a scatto"
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Comune	Secchezza vaginale, Sanguinamento vaginale ***
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Astenia

* Eventi da Sindrome del tunnel carpale sono stati riportati nei pazienti in trattamento con Anastrozolo Ranbaxy in studi clinici in un numero maggiore di pazienti rispetto a quelli in trattamento con tamoxifene. Tuttavia, la maggior parte di questi eventi è comparsa in pazienti con fattori di rischio identificabili per lo sviluppo di queste condizioni.

** Poiché vasculite cutanea e porpora di Henoch-Schönlein non sono state osservate nello studio ATAC, la categoria di frequenza per questi eventi può essere considerata con “Raro” ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sulla base del valore più basso dell’intervallo considerato.

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

La seguente tabella presenta la frequenza degli eventi avversi pre-definiti nello studio ATAC, dopo un follow-up mediano di 68 mesi, indipendentemente dalla causalità, riportati in pazienti che ricevevano la terapia durante lo studio e fino a 14 giorni dopo l’interruzione della terapia.

Evento avverso	Anastrozolo (n=3092)	Tamoxifene (n=3094)
Vampate di calore	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Rigidità/dolore articolare	1100 (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%)
Arteriopatia coronarica	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ischemia del miocardio	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Perdite vaginali	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Qualsiasi evento tromboembolico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Eventi tromboembolici venosi profondi inclusa EP (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%)

Nei gruppi trattati con l’anastrozolo e con il tamoxifene sono state osservate incidenze di fratture rispettivamente del 22 per 1000 pazienti-anno e del 15 per 1000 pazienti-anno, dopo un follow-up mediano di 68 mesi.

La frequenza di fratture osservata con Anastrozolo Ranbaxy è simile a quella riportata nella popolazione in postmenopausa di età confrontabile.

L’incidenza dell’osteoporosi è stata del 10,5% in pazienti trattate con Anastrozolo Ranbaxy e del 7,3% in pazienti trattate con il tamoxifene.

Non è stato stabilito se i tassi di fratture e osteoporosi osservati nello studio ATAC nei pazienti trattati con Anastrozolo Ranbaxy, riflettono un effetto protettivo di tamoxifene, un specifico effetto di Anastrozolo Ranbaxy o entrambi.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica di sovradosaggio accidentale con l'anastrozolo è limitata. Negli studi sull'animale, l'anastrozolo ha dimostrato bassa tossicità acuta. Gli studi clinici sono stati condotti con varie dosi di Anastrozolo Ranbaxy, 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 Anastrozolo Ranbaxy 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.

Nel trattamento del sovradosaggio, deve anche essere presa in considerazione la possibilità che siano stati assunti contemporaneamente diversi medicinali. Se il paziente è cosciente, si deve indurre il vomito. La dialisi può essere d'aiuto, poiché Anastrozolo Ranbaxy non si lega altamente alle proteine plasmatiche. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali e una attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori enzimatici. Codice ATC: L02BG03.

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Anastrozolo Ranbaxy è un inibitore non steroideo, potente e 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 postmenopausa, 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 circolanti di estradiolo determina un effetto benefico nelle donne affette da carcinoma della mammella. Nelle donne in post-menopausa, Anastrozolo Ranbaxy alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80% misurati con un test altamente sensibile.

Anastrozolo Ranbaxy non possiede attività progestinica, androgenica o estrogenica.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma della mammella in fase avanzata

Terapia di prima linea in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella 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 Ranbaxy rispetto a tamoxifene come terapia di prima linea in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella con metastasi o localmente avanzato con recettori ormonali positivi o non noti. Un totale di 1021 pazienti sono state randomizzate a ricevere 1 mg di Anastrozolo Ranbaxy una volta al giorno o 20 mg di tamoxifene una volta al giorno. Gli obiettivi primari per entrambi gli studi sono stati il tempo di progressione della malattia, il tasso di risposta obiettiva della malattia e la sicurezza del trattamento.

Per gli obiettivi primari, lo Studio 1033IL/0030 ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo per Anastrozolo Ranbaxy 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 Ranbaxy e tamoxifene rispettivamente, $p=0,006$); il tasso di risposta obiettiva della malattia era simile sia per Anastrozolo Ranbaxy che tamoxifene. Lo studio 1033IL/0027 ha mostrato che Anastrozolo Ranbaxy e tamoxifene avevano simile tasso di risposta obiettiva 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 della mammella in fase avanzata

Anastrozolo Ranbaxy è stato sperimentato in due studi clinici controllati (Studio 0004 e Studio 0005) in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella 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 Ranbaxy 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.

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

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

Il profilo di sicurezza di Anastrozolo Ranbaxy è coerente con il noto profilo stabilito in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce e recettori ormonali positivi.

Densità Minerale Ossea (DMO)

Nello studio di fase III/IV (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), 234 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce con recettori ormonali positivi di candidate al trattamento con 1 mg al giorno di Anastrozolo Ranbaxy, 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 Ranbaxy (N=42), quelle nel gruppo moderato sono state randomizzate ad Anastrozolo Ranbaxy più risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=77) o Anastrozolo Ranbaxy più placebo (N=77), e quelle ad alto rischio ricevevano Anastrozolo Ranbaxy 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 Ranbaxy 1 mg al giorno in combinazione con risedronato 35 mg una volta alla settimana.

Inoltre, è stata osservata nel gruppo a basso rischio trattato con Anastrozolo Ranbaxy 1 mg al giorno 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 Ranbaxy.

Popolazione pediatrica

Anastrozolo Ranbaxy 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 Ranbaxy nei bambini e negli adolescenti (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 Ranbaxy 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 Ranbaxy 1 mg al giorno o placebo in combinazione con l'ormone della crescita. Solo 14 soggetti in trattamento con Anastrozolo Ranbaxy 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 Ranbaxy 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 Ranbaxy e bicalutamide. L'obiettivo primario era quello di verificare l'efficacia e la sicurezza di questa combinazione durante i 12 mesi. Tredici dei 14 pazienti arruolati hanno completato i 12 mesi di trattamento combinato (un paziente perso al follow-up). Non vi è stata differenza significativa nel tasso di crescita dopo 12 mesi di trattamento, rispetto al tasso di crescita durante i 6 mesi precedenti l'entrata nello studio.

Studi nella ginecomastia

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

Il trial 0001 era uno studio aperto di farmacocinetica a dosi multiple di Anastrozolo Ranbaxy 1 mg al giorno, 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 Ranbaxy, condotto in 28 bambine (di età tra 2 e \leq 10 anni) con sindrome di McCune-Albright (MAS). L'obiettivo primario consisteva nel valutare la tollerabilità e l'efficacia di 1 mg/die di Anastrozolo Ranbaxy 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 è rapido e le concentrazioni plasmatiche massime 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 stato stazionario durante la somministrazione una volta al giorno dell'Anastrozolo Ranbaxy compresse.

Circa il 90-95% delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo allo stato stazionario 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 dell'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 (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 <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 Ranbaxy 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 mediana letale dell'anastrozolo è stata maggiore di 100 mg/kg/die per via orale e maggiore di 50 mg/kg/die per via intraperitoneale. In uno studio di tossicità orale acuta nel cane, la dose letale mediana è stata maggiore di 45 mg/kg/die.

Tossicità cronica

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti avversi solo ad alte dosi. Studi di tossicità a dosi ripetute hanno usato ratti e cani. Non sono stati stabiliti livelli dell'anastrozolo senza effetti in studi di tossicità, ma quegli effetti che sono stati osservati a basse dosi (1 mg/kg/die) e con dosi medie (cani 3 mg/kg/die, ratti 5 mg/kg/die) erano correlati alle proprietà farmacologiche o di induzione enzimatica dell'anastrozolo e non erano accompagnati da significativi cambiamenti tossici o degenerativi.

Mutagenesi

Studi di tossicologia genetica con l'anastrozolo mostrano che non è mutageno o clastogeno.

Tossicologia 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 femmine di ratto ha prodotto un'elevata incidenza di infertilità alla dose di 1 mg/kg/die e ha aumentato la perdita di pre-impianti alla dose di 0,02 mg/kg/die. Questi effetti sono comparsi a dosi clinicamente rilevanti e non possono essere esclusi negli esseri umani. Tali effetti sono correlati alla farmacologia del prodotto e sono risultati completamente reversibili dopo un periodo di sospensione del preparato di 5 settimane.

La somministrazione orale di anastrozolo a ratte e coniglie gravide non ha causato effetti teratogeni fino a dosi rispettivamente di 1,0 e 0,2 mg/kg/die. Gli effetti che sono stati osservati (ingrossamento della placenta nei ratti e insuccesso della gravidanza nei conigli) erano correlati alla farmacologia del prodotto.

La sopravvivenza dei nati da femmine di ratto trattate con anastrozolo a 0,02 mg/kg/die e oltre (dal giorno 17 della gravidanza al giorno 22 post-parto) è risultata compromessa. Questi effetti sono correlati agli effetti farmacologici del prodotto sul parto. Non vi sono stati effetti avversi sul comportamento o sulla performance riproduttiva della prima generazione della prole attribuibili al trattamento della madre 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). Questi cambiamenti sono comparsi 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 considerati clinicamente rilevanti nel trattamento di pazienti con l'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 dell'aromatasi 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, cellulosa microcristallina, sodio amido 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

48 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/Alluminio da 10 o 14 compresse.

Confezioni da 20, 28, 30, 60 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

Anastrozolo Ranbaxy "1 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/AL -
AIC: 039190018/M

Anastrozolo Ranbaxy "1 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL -
AIC: 039190020/M

Anastrozolo Ranbaxy "1 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL -
AIC: 039190032/M

Anastrozolo Ranbaxy "1 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL -
AIC: 039190044/M

Anastrozolo Ranbaxy "1 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL -
AIC: 039190057/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2012