

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iniben 1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di anastrozolo come principio attivo.

Eccipienti: Ogni compressa contiene 90,3 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, rivestite con film. Su di un lato è inciso un '1' mentre il lato opposto è liscio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata nelle 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 al 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:	Non raccomandato per l'uso nei bambini.
Compromissione renale:	Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con lieve o moderata compromissione renale.
Compromissione epatica:	Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio nelle pazienti con lieve disfunzione della funzionalità epatica.

4.3 Controindicazioni

L'anastrozolo è controindicato:

- nelle donne in premenopausa
- nelle donne in stato di gravidanza o di allattamento
- nelle pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml / min)
- nelle pazienti con epatopatia moderata o grave

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

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

Terapia concomitante con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'anastrozolo non è raccomandato nei bambini poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

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 anastrozolo nelle pazienti con compromissione epatica moderata o grave o nelle pazienti con compromissione della funzione renale grave (con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min).

Le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte alla formale valutazione della densità minerale ossea mediante densitometria ossea, ad esempio una scansione 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 l'anastrozolo abbassa i livelli circolanti di estrogeno può causare una riduzione della densità minerale ossea. Non sono attualmente disponibili dati adeguati che dimostrino l'effetto dei bifosfonati sulla perdita della densità minerale ossea causata da anastrozolo o la loro utilità quando usati come profilassi.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'anastrozolo inibisce *in vitro* il citocromo P450 1A2, 2C8/9 e 3A4. Uno studio di interazione clinica ha indicato che l'anastrozolo, alla dose di 1 mg, non altera significativamente le proprietà farmacocinetiche del warfarin, un substrato del CYP2C9.

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative tra l'anastrozolo e i bifosfonati.

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

Una revisione dei dati di sicurezza emersi dagli studi clinici non ha evidenziato interazioni clinicamente significative nelle pazienti trattate con anastrozolo e contemporaneamente con altri farmaci comunemente prescritti.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'anastrozolo è controindicato nelle donne in stato di gravidanza o di allattamento.

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili sull'utilizzo dell'anastrozolo nelle pazienti in stato di gravidanza. Gli studi negli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto alcun rischio potenziale per l'essere umano. Anastrozolo 1 mg non deve essere utilizzato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'anastrozolo venga escreto nel latte materno umano. Iniben 1 mg non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

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

E' improbabile che l'anastrozolo influisca sulla capacità delle pazienti di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, poiché con l'uso di anastrozolo sono stati riportati casi di astenia e sonnolenza, deve essere prestata attenzione nel guidare o nell'usare macchine se tali sintomi persistono.

4.8 Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti frequenze:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Non comune	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Molto raro	($< 1/10.000$),
non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Entro ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema nervoso

Comune:	Cefalea, principalmente di natura lieve o moderata Sindrome del tunnel carpale
Non comune:	Sonnolenza, principalmente di natura lieve o moderata

Patologie gastrointestinali

Comune:	Nausea, principalmente di natura lieve o moderata, diarrea, principalmente di natura lieve o moderata
Non comune:	Vomito, principalmente di natura lieve o moderata

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune:	Assottigliamento dei capelli, principalmente di natura lieve o moderata, eruzione cutanea, principalmente di natura lieve o moderata
Molto raro:	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, reazioni allergiche inclusi angioedema, orticaria e anafilassi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune:	Dolore/rigidità alle articolazioni, principalmente di natura lieve o moderata
---------	---

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune:	Anoressia, principalmente di natura lieve, ipercolesterolemia,
-------------	--

principalmente di natura lieve o moderata

Patologie vascolari

Molto comune: Vampate di calore, principalmente di natura lieve o moderata

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Astenia, principalmente di natura lieve o moderata

Patologie epatobiliari

Comune: Aumenti della fosfatasi alcalina, dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi

Non comune: Aumento delle gamma-GT e della bilirubina, epatite

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: Secchezza vaginale, principalmente di natura lieve o moderata

Non comune: Sanguinamento vaginale, principalmente di natura lieve o moderata*

*Il sanguinamento vaginale è stato riportato come non comune 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. Se il sanguinamento persiste, devono essere prese in considerazione ulteriori valutazioni.

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

Valori elevati delle gamma-GT sono stati riferiti come non comuni ($\geq 0.1\%$ e $< 1\%$). Non è stata stabilita una relazione causale per queste modifiche.

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

Effetti avversi	Anastrozolo (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	127 (4,1%)	104 (3,4%)

cardiovascolari		
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarto miocardico	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Patologie coronariche	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%)
Carcinoma dell'endometrio	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Dopo un follow up mediano di 68 mesi si sono osservate percentuali di fratture rispettivamente di 22 in 1000 pazienti/anno e 15 in 1000 pazienti/anno per i gruppi trattati con anastrozolo e tamoxifene. La percentuale di fratture osservata per anastrozolo è simile a quella riportata in popolazioni in postmenopausa della stessa età. Non è stato stabilito se le percentuali di fratture e di osteoporosi osservate nello studio ATAC, nelle pazienti in trattamento con anastrozolo, riflettano 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 anastrozolo e del 7,3% nelle pazienti trattate con tamoxifene.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica di sovradosaggio accidentale di anastrozolo è limitata. Negli studi sull'animale, anastrozolo ha dimostrato bassa tossicità acuta. Gli studi clinici sono stati condotti con varie dosi di anastrozolo, fino a 60 mg in dose singola nei volontari maschi sani e fino a 10 mg al giorno nelle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata; questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è stata stabilita la dose singola di anastrozolo che provoca sintomi potenzialmente fatali. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio ed il trattamento deve essere sintomatico.

Nel trattamento del sovradosaggio, deve essere tenuta in considerazione la possibilità che possano essere stati assunti diversi farmaci simultaneamente. Se il paziente è cosciente, il vomito può essere indotto. La dialisi può risultare utile perché l'anastrozolo non è altamente legato alle proteine plasmatiche. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed una attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici e immunomodulanti – Terapia endocrina – Antagonisti ormonali e sostanze correlate – Inibitori enzimatici.

Codice ATC: L02B G03

Anastrozolo 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. E' 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, anastrozolo alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80% utilizzando un test altamente sensibile.

L'anastrozolo non possiede attività progestogenica, androgenica o estrogenica.

Dosi giornaliere di anastrozolo fino a 10 mg non hanno dimostrato alcun effetto sulla secrezione del cortisolo o di aldosterone, misurati prima o dopo test standard di stimolazione con ACTH. Pertanto non è necessario ricorrere alla somministrazione aggiuntiva di corticosteroidi.

Un vasto programma di studi clinici di fase III ha mostrato che l'anastrozolo è un trattamento efficace del tumore mammario con recettori ormonali positivi nelle donne in post-menopausa.

Trattamento primario adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella

In un ampio studio di fase III condotto su 9366 donne in post-menopausa con carcinoma della mammella operabile trattate per 5 anni, anastrozolo 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 nella popolazione di pazienti con recettori ormonali positivi, prospetticamente definita. Anastrozolo 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 "Intention To Treat" (ITT) sia per la popolazione con i recettori ormonali positivi. Anastrozolo è risultato statisticamente superiore a tamoxifene in termini di tempo alla recidiva a distanza. L'incidenza del carcinoma della mammella controlaterale è risultata statisticamente ridotta per anastrozolo 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 anastrozolo rispetto a tamoxifene.

Sintesi degli endpoint dello studio ATAC: analisi al completamento di 5 anni di terapia				
Endpoints di efficacia	Numero di eventi (frequenza)			
	Popolazione "Intention To Treat"		Tumore con recettore ormonale positivo	
	Anastrozolo (N=3125)	Tamoxifene (N=3116)	Anastrozolo (N=2618)	Tamoxifene (N=2598)
Sopravvivenza libera da malattia^a	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Rapporto di rischio	0,87		0,83	
Intervallo di confidenza	da 0,78 a 0,97		da 0,73 a 0,94	

bilaterale al 95%				
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)
Rapporto di rischio	0,94		0,93	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,83 a 1,06		da 0,80 a 1,07	
Valore di p	0,2850		0,2838	
Tempi alla recidiva^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Rapporto di rischio	0,79		0,74	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,70 a 0,90		da 0,64 a 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)
Rapporto di rischio	0,86		0,84	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,74 a 0,99		da 0,70 a 1,00	
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 bilaterale al 95%	da 0,39 a 0,89		da 0,30 a 0,76	
Valore di p	0,0131		0,0018	
Sopravvivenza globale^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Rapporto di rischio	0,97		0,97	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,85 a 1,12		da 0,83 a 1,14	
Valore di p	0,7142		0,7339	

^a La sopravvivenza libera da malattia include tutti gli eventi di recidiva ed è definita come il primo evento di recidiva loco-regionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso (per qualsiasi causa).

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

^cIl tempo alla recidiva è definito come la prima comparsa di recidiva loco-regionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario.

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

^eNumero (%) di pazienti decedute.

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

Quando anastrozolo e tamoxifene sono stati co-somministrati, l'efficacia e la sicurezza sono risultate simili a quelle osservate con tamoxifene da solo, indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali. 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 anastrozolo.

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 post-menopausa con carcinoma della mammella in fase iniziale, con recettori ormonali positivi, che erano state sottoposte a intervento chirurgico con o senza radioterapia e senza chemioterapia, sostituire anastrozolo, dopo due anni di trattamento adiuvante con tamoxifene, è risultato statisticamente superiore rispetto a proseguire tamoxifene, in termini di sopravvivenza libera da malattia, dopo un follow up mediano di 24 mesi.

Il tempo della ricaduta, sia locale che a distanza, e il tempo alla ricaduta a distanza hanno confermato un vantaggio statisticamente significativo per anastrozolo, 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 anastrozolo. La sopravvivenza globale è stata simile nei due gruppi di trattamento.

Sintesi degli endpoint e dei risultati dello studio ABCSG 8		
Endpoints di efficacia	Numero di eventi (frequenza)	
	Anastrozolo (N=1297)	Tamoxifene (N=1282)
Sopravvivenza libera da malattia	65 (5,0)	93 (7,3)
Rapporto di rischio	0,67	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,49 a 0,92	
Valore di p	0,014	
Tempo alla recidiva	36 (2,8)	66 (5,1)
Rapporto di rischio	0,53	

Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,35 a 0,79	
Valore di p	0,002	
Tempi alla recidiva locale o a distanza	29 (2,2)	51 (4,0)
Rapporto di rischio	0,55	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,35 a 0,87	
Valore di p	0,011	
Tempi alla recidiva a distanza	22 (1,7)	41 (3,2)
Rapporto di rischio	0,52	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,31 a 0,88	
Valore di p	0,015	
Nuovo Carcinoma della mammella controlaterale	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,19 a 1,13	
Valore di p	0,090	
Sopravvivenza globale	43 (3,3)	45 (3,5)
Rapporto di rischio	0,96	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0,63 a 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 intervento chirurgico e chemioterapia, sia dall'analisi combinata degli studi ABCSG 8 e GABG/ARNO 95. Il profilo di sicurezza di anastrozolo in questi 3 studi è risultato in linea con il profilo di sicurezza precedentemente riscontrato nelle donne in post-menopausa con carcinoma della mammella in fase precoce con recettori ormonali positivi.

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. La piccola differenza di velocità di assorbimento non dovrebbe generare un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state durante la somministrazione giornaliera di anastrozolo. 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. La farmacocinetica non è stata studiata nei bambini.

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

Anastrozolo è ampiamente metabolizzato nelle donne in post-menopausa: 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'aromatasi.

La clearance orale dell'anastrozolo in volontari affetti da cirrosi epatica stabile o da compromissione 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 45 mg/kg/die per via orale.

Tossicità cronica

Studi di tossicità a dosi multiple sono stati effettuati nei ratti e nei cani. In tali studi non sono state stabilite le dosi prive di effetto per anastrozolo, ma 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 la sostanza non è mutagena né clastogena.

Tossicità sulla riproduzione

La somministrazione orale di 1 mg/kg/die di anastrozolo in femmine di ratto ha indotto un'alta incidenza di infertilità e alla dose di 0,02 mg/kg/die un aumento della perdita dei pre-impianti. Questi effetti si sono verificati a dosi clinicamente 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 ratti e conigli gravide non ha causato effetti teratogeni rispettivamente alle dosi fino a 1,0 e 0,2 mg/kg/die. Gli effetti osservati (quali ingrossamento placentare nei ratti ed interruzione della gravidanza nei conigli) sono stati correlati agli effetti farmacologici del prodotto.

La sopravvivenza dei nati da ratti trattati 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 neoplasia epatiche e di polipi stremali uterini nelle femmine e di adenomi tiroidei nei maschi, soltanto alla dose elevata (25 mg/kg/die). Queste alterazioni si sono verificate 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 nei topi 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

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Magnesio stearato

Rivestimento con film:

Opadry II bianco 85F18422 composto da

Poli (alcool vinilico) – parzialmente idrolizzato

Titanio diossido

Macrogol 3350

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio.

28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Errekappa Euroterapici S.p.A. – Via Ciro Menotti 1/A – 20129 Milano

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

AIC 039608017 - “1 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco