

dosaggio (1 mg/kg/giorno) e medio dosaggio (3 mg/kg/giorno nel cane; 5 mg/kg/giorno nel ratto) erano collegati 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 anastrozolo hanno rilevato che quest'ultimo non è né mutageno né 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 misurate sono risultate essere rispettivamente di 44,4 (± 14,7) ng/ml e 165 (± 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 1mg/kg/die di anastrozolo in femmine di ratto ha indotto un'alta incidenza di infertilità e alla dose di 0,02 mg/kg/die un aumento della perdita di pre-impianti. Questi effetti si sono manifestati a dosaggi clinicamente pertinenti. Un effetto nell'uomo non è da escludere. Questi effetti sono correlati alla farmacologia del composto e sono risultati completamente reversibili dopo un periodo di sospensione del composto di 5 settimane. La somministrazione orale di anastrozolo a ratte e coniglie gravide non ha causato effetti teratogeni a dosaggi fino a 1,0 e 0,2 mg/kg/giorno, rispettivamente. Gli effetti che sono stati osservati (ingrossamento della placenta nei ratti e interruzione della gravidanza nei conigli) erano correlati alla farmacologia del composto. La sopravvivenza della cucciolata dei ratti a cui era stato somministrato anastrozolo a 0,02 mg/kg/giorno ed oltre (dal 17° Giorno della gravidanza fino al 22° Giorno dopo il parto) era compromessa. Questi effetti sono correlati agli effetti farmacologici del composto sul parto. Non vi sono stati effetti avversi sul comportamento o sulla performance riproduttiva della prima generazione della prole, attribuibili al trattamento delle madri con anastrozolo.

Carcinogenesi Uno studio di carcinogenesi della durata di due anni nel ratto ha evidenziato un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche e di polipi stromali uterini nelle femmine e di adenomi tiroidei nei maschi solo ad alte dosi (25 mg/kg/giorno). Questi cambiamenti si sono manifestati ad una dose che corrisponde ad un'esposizione 100 volte superiore a quella che si verifica con le dosi terapeutiche nell'uomo, e non sono considerate clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo. Uno studio di carcinogenesi di due anni nel topo ha evidenziato l'induzione di tumori ovarici benigni e 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 nel topo sono considerati effetti topo-specifici dell'inibizione dell'aromatasi e non sono considerati clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato - Povidone (K30) - Amido di sodio glicolato - Magnesio stearato Ipromellosa - Macrogol 300 - Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

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. Confezioni da 28, 30, 98 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wave Pharma S.r.l. - via dei Redentoristi 9 - 00186 Roma

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

039777014 “ 1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM “ 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL 039777026 “ 1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM “ 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL 039777038 “ 1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM “ 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL 039777040 “ 1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM “ 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24/01/2011 - 15 Gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26/11/2020

ADIUNASTROL

Medicinale Equivalente

28 compresse rivestite con film

CLASSE A-RR

Prezzo al pubblico € 35,80

WAVE PHARMA

Adiunastrol 1mg

compresse rivestite con film

anastrozolo

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adiunastrol 1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1 mg di anastrozolo

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 93 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse con diametro di 6,0 – 6,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adiunastrol è indicato per:

- Trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata con recettori ormonali positivi in donne in post-menopausa.
- Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma invasivo della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa.
- Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma invasivo della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa, che abbiano ricevuto 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia La dose raccomandata di Adiunastrol per gli adulti compresi gli anziani è una compressa da 1 mg una volta al giorno. Per le donne in post-menopausa con carcinoma invasivo precoce della mammella con recettori ormonali positivi la durata raccomandata del trattamento endocrino adiuvante è di 5 anni.

Popolazioni speciali
Popolazione pediatrica L'uso di Adiunastrol non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti a causa della insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Danno renale Non si raccomanda nessuna variazione di dosaggio nei pazienti con danno renale lieve o moderato. La somministrazione di Adiunastrol deve essere effettuata con attenzione nei pazienti con danno renale grave (vedi paragrafi 4.4 e 5.2).
Compromissione epatica Non si raccomanda alcuna variazione di dosaggio nei pazienti con compromissione epatica lieve. Si consiglia cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Adiunastrol deve essere assunto per via orale.

4.3 Controindicazioni

Adiunastrol è controindicato:

- in donne in gravidanza o durante l'allattamento al seno,
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali Anastrozolo non deve essere somministrato a donne in premenopausa. La menopausa deve essere accertata biochimicamente (mediante i livelli dell'ormone luteinizzante [LH], l'ormone follicolo stimolante [FSH] e/o l'estradiolo) in qualsiasi paziente in cui ci sia dubbio sullo stato della menopausa. Non ci sono dati che supportino l'uso di anastrozolo con analoghi dell'LHRH. La somministrazione concomitante di tamoxifene o di terapie contenenti estrogeni con anastrozolo deve essere evitata dato che ciò potrebbe diminuire la sua azione farmacologica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Effetti sulla densità minerale ossea Poiché anastrozolo abbassa i livelli circolanti di estrogeni, può ridurre la densità minerale ossea con un possibile conseguente aumento del rischio di fratture (vedere paragrafo 4.8). Si deve valutare la densità minerale ossea nelle donne con osteoporosi o con il rischio di osteoporosi all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli regolari. Il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e monitorato attentamente. L'uso di trattamenti specifici, ad es. dei bifosfonati, può arrestare l'ulteriore perdita minerale ossea causata da anastrozolo nelle donne in post-menopausa e può essere preso in considerazione (vedere paragrafo 4.8).
Compromissione epatica Non è stato valutato l'anastrozolo in pazienti con carcinoma della mammella con compromissione epatica moderata o grave. L'esposizione all'anastrozolo può essere aumentata in soggetti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2.); la somministrazione di anastrozolo in pazienti con compromissione epatica moderata o grave deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento deve essere basato sulla valutazione rischio/beneficio di ogni singolo paziente.
Danno renale Non è stato valutato l'anastrozolo in pazienti con carcinoma della mammella con danno renale grave. L'esposizione ad anastrozolo non è aumentata in soggetti con danno renale grave (GRF<30ml/min, vedere paragrafo 5.2); in pazienti con grave danno renale, la somministrazione di anastrozolo deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafo 4.2).
Popolazione pediatrica L'uso di anastrozolo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1). Anastrozolo non deve essere utilizzato nei ragazzi 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 l'anastrozolo riduce i livelli di estradiolo, l'anastrozolo non deve essere utilizzato nelle ragazze con carenza dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento con 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 affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Le compresse contengono sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa da 1 mg, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anastrozolo inibisce in vitro CYPs ,1A2, 2C8/9 e 3A4. Gli studi clinici con antipirina e warfarin hanno mostrato che anastrozolo alla dose di 1 mg non ha inibito significativamente il metabolismo di antipirina e R- e S- warfarin indicando che la co-somministrazione di anastrozolo con altri medicinali è improbabile che provochi interazioni tra medicinali mediate dagli enzimi CYP clinicamente significative. Non sono stati identificati gli enzimi che mediano il metabolismo di anastrozolo. La cimetidina, un inibitore debole e non specifico, degli enzimi CYP, non ha avuto effetti sulla concentrazione di anastrozolo nel plasma. L'effetto degli inibitori potenti del CYP è sconosciuto. Un'analisi dei dati di sicurezza emersi dagli studi clinici non ha evidenziato interazioni clinicamente significative nelle pazienti trattate con anastrozolo che ricevono contemporaneamente altri prodotti medicinali comunemente prescritti. Non sono state identificate interazioni clinicamente significative con i bifosfonati (vedere paragrafo 5.1). La somministrazione concomitante di tamoxifene o di terapie a base di estrogeni con anastrozolo devono essere evitate perché può diminuire la sua azione farmacologica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza Non ci sono dati disponibili relativi all'utilizzo di anastrozolo in donne in gravidanza. Studi su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Anastrozolo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).
Allattamento Non ci sono dati sull'uso di anastrozolo durante l'allattamento. È controindicato l'uso di anastrozolo durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).
Fertilità Non sono stati studiati gli effetti di anastrozolo sulla fertilità nell'essere umano. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Anastrozolo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, astenia e sonnolenza sono stati riscontrati a seguito dell'utilizzo di anastrozolo, e occorre prestare attenzione quando si guidano o si usano macchinari se tali sintomi persistono.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella che segue riporta le reazioni avverse rilevate da studi clinici, studi post-marketing o segnalazioni spontanee. Se non specificato, le 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 cinque anni (Studio Anastrozolo, Tamoxifene, Alone or in Combination[ATAC]). Le reazioni avverse di seguito elencate sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per organi e sistemi (SOC). Le classi di frequenze sono definite in accordo con la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1,000, ≤ 1/100), raro ≥ 1/10,000, ≤1/1,000), e molto raro (≤ 1/10,000). Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state cefalea, vampate di calore, nausea, eruzione cutanea, artralgia, rigidità articolare, artrite e astenia

Reazioni avverse secondo SOC e frequenza		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia, Ipercolesterolemia
	Non comune	Ipercalcemia (con o senza un aumento dell'ormone paratiroide)
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	Aumento della fosfatasi alcalina, alanina ammino-transferasi ed aspartato ammino transferasi.
	Non comune	Aumento delle gamma-GT e della bilirubina Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Assottigliamento dei capelli (alopecia) Reazioni allergiche
	Non comune	Orticaria
	Rari	Eritema multiforme, Reazione anafilattoide Vasculite cutanea (inclusi alcuni casi di porpora di Henoch- Schönlein)**
	Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson Angioedema
Patologie del sistema muscoloschelettrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia/rigidità articolare Artrite, Osteoporosi
	Comune	Dolore osseo Mialgia
	Non comune	Dito 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 di Sindrome del Tunnel Carpale sono stati segnalati in pazienti in trattamento con anastrozolo in studi clinici, in un numero maggiore rispetto a quelle in trattamento con tamoxifene. La maggioranza di questi eventi si è comunque verificata nelle pazienti con fattori di rischio identificabili per lo sviluppo di questa condizione.

WAVE PHARMA

Wave Pharma S.r.l. è una società di Welcome Pharma S.p.A.

****** Dal momento che la vasculite cutanea e la porpora di Henoch-Schönlein non sono stati osservati nello studio ATAC, la categoria di frequenza per questi eventi può essere considerata come "Raro" (≥ 0.01 % e < 0.1 %), basandosi sul valore più basso dell'intervallo considerato.

******* Il sanguinamento vaginale si è riportato comunemente, soprattutto in pazienti con carcinoma della mammella in stadio avanzato, durante le prime settimane successive alla sostituzione delle terapie ormonali in atto con il trattamento con anastrozolo. Se il sanguinamento persiste, devono essere prese in considerazione ulteriori valutazioni.

La tabella seguente riporta la frequenza degli eventi avversi pre-definiti nello studio ATAC dopo un follow-up mediano di 68 mesi, riportati nelle pazienti trattate con la terapia in studio e fino a 14 giorni dopo la sospensione della terapia in studio, indipendentemente dalla casualità.

Effetti indesiderati	Anastrozolo (N =3.092)	Tamoxifene (N =3.094)
Vampate di calore	1.104 (35,7 %)	1.264 (40,9 %)
Dolore/rigidità articolare	1.100 (35,6%)	911 (29,4 %)
Disturbi dello stato emotivo	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 vertebrale, dell'anca o del polso/ fratture di Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
- Fratture del polso/ fratture di Colles	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
- Fratture alla colonna vertebrale	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
- Fratture all'anca	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Cataratte	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Sanguinamento vaginale	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Malattia ischemica cardiovascolare	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Infarto miocardico	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Disordini dell'arteria coronaria	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ischemia miocardica	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Secrezione vaginale	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 %)

Dopo un follow-up mediano di 68 mesi, sono stati osservati tassi di fratture rispettivamente di 22 e 15 per 1000 pazienti all'anno per i gruppi trattati con anastrozolo e tamoxifene. Il tasso di fratture osservato per anastrozolo è simile al range riportato in popolazioni in post-menopausa della stessa età. L'incidenza di osteoporosi è stata del 10,5% nelle pazienti trattate con anastrozolo e del 7,3% in quelle trattate con tamoxifene. Non è stato stabilito se i tassi di fratture e di osteoporosi osservati nello studio ATAC nelle pazienti sottoposte al trattamento con anastrozolo riflettono un effetto protettivo del tamoxifene, un effetto specifico di anastrozolo o entrambi gli effetti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Esiste una limitata esperienza clinica di sovradosaggio accidentale. Negli studi sull'animale, l'anastrozolo ha dimostrato bassa tossicità acuta. Gli studi clinici sono stati condotti con vari dosaggi 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 stadio avanzato; questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è stata stabilita la dose singola di anastrozolo che provochi sintomi tali da porre il soggetto in pericolo di vita. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio ed il trattamento deve essere sintomatico. Nel trattamento del sovradosaggio deve essere tenuta in considerazione la possibilità che siano stati assunti farmaci diversi. Se il soggetto è vigile, può essere indotto il vomito. Poiché l'anastrozolo non si lega altamente alle proteine, la dialisi può essere d'aiuto. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed una attenta osservazione del paziente.

5. 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 ed altamente selettivo, dell'aromatasi. Nelle donne in post-menopausa, l'estradiolo è prodotto principalmente nei tessuti periferici a seguito della conversione, mediante il complesso dell'enzima aromatasi, dell'androstenedione in estrone. L'estrone viene poi successivamente convertito in estradiolo. È stato dimostrato che la riduzione dei livelli plasmatici di estradiolo determina un effetto benefico nelle donne affette da carcinoma della mammella. Nelle donne in post-menopausa, anastrozolo ad una dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80% utilizzando un test altamente sensibile. Anastrozolo non possiede attività progestogenica, androgenica o estrogenica. Dosi giornaliere di anastrozolo fino a 10 mg non hanno 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 alla mammella avanzato
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 localmente avanzato o con metastasi 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 al giorno. Gli endpoints primari per entrambi gli studi sono stati il tempo di progressione del tumore, il tasso di risposta obiettiva del tumore e la sicurezza. Per gli endpoints primari, lo studio 1033IL/0030 ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo per anastrozolo rispetto a tamoxifene riguardo al tempo di progressione del tumore (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 del tumore era simile sia per anastrozolo che tamoxifene. Lo studio 1033IL/0027 ha mostrato che anastrozolo e tamoxifene avevano simile tasso di risposta obiettiva e tempo di progressione del tumore. I risultati derivanti dagli endpoints secondari sono stati di supporto ai risultati degli endpoints primari di efficacia. Nei gruppi di trattamento di entrambi gli studi si erano verificati pochi decessi per poter trarre conclusioni su 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. *Trattamento adiuvante in pazienti con carcinoma della mammella invasivo in fase precoce con recettori ormonali positivi*
In un ampio studio di fase III condotto in 9.366 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella operabile trattate per 5 anni, (vedere tabella sottostante), 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 per anastrozolo rispetto a tamoxifene nella popolazione prospetticamente definita di pazienti con recettori ormonali positivi.

Tabella 3 - Sintesi degli endpoints dello studio ATAC: analisi al completamento di 5 anni di trattamento

Endpoints di efficacia	Numero di eventi (frequenza)			
	Popolazione secondo il principio dell'Intention-to-treat		Tumore con recettore ormonale positivo	
	Anastrozolo (N=3.125)	Tamoxifene (N=3.116)	Anastrozolo (N=2.618)	Tamoxifene (N=2.598)
Sopravvivenza libera da malattia ^a	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Hazard ratio	0.87		0.83	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.78 - 0.97		0.73 - 0.94	
valore di p	0.0127		0.0049	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza ^b	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Hazard ratio	0.94		0.93	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.83 - 1.06		0.80 - 1.07	
valore di p	0.2850		0.2838	
Tempo alla recidiva ^c	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Hazard ratio	0.79		0.74	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.70 - 0.90		0.64 - 0.87	
valore di p	0.0005		0.0002	
Tempo alla recidiva a distanza ^d	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Hazard ratio	0.86		0.84	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.74 - 0.99		0.70 - 1.00	
valore di p	0.0427		0.0559	
Carcinoma primario della mammella controlaterale	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Odds ratio	0.59		0.47	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.39 - 0.89		0.30 - 0.76	
valore di p	0.0131		0.0018	
Sopravvivenza totale ^e	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Hazard ratio	0.97		0.97	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.85 - 1.12		0.83 - 1.14	
valore di p	0.7142		0.7339	

a. La sopravvivenza libera da malattia include tutti gli eventi di tipo recidiva ed è definita come primo evento di recidiva locoregionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso (per qualsiasi causa). b. La sopravvivenza libera da malattia a distanza è definita come primo evento di recidiva a distanza o di decesso (per qualsiasi causa). c. Il tempo alla recidiva è definito come primo evento di recidiva locoregionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario. d. Il tempo alla recidiva a distanza è definito come primo evento di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario. e. Numero (%) di pazienti deceduti. La combinazione di anastrozolo e tamoxifene non ha mostrato alcun beneficio in termini di

efficacia rispetto a tamoxifene da solo in tutte le pazienti, comprese quelle nella popolazione con recettore ormonale positivo. Questo gruppo di trattamento ha interrotto lo studio. Con un aggiornato follow-up mediano di 10 anni, di confronto a lungo termine, gli effetti del trattamento con anastrozolo rispetto a tamoxifene hanno dimostrato di essere coerenti con le analisi precedenti.

Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella nelle pazienti con recettore ormonale positivo in trattamento adiuvante con tamoxifene
In uno studio di fase III (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group* [ABCSG] 8) condotto in 2.579 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase iniziale, con recettori ormonali positivi, che erano state sottoposte a chirurgia con o senza radioterapia e senza chemioterapia (vedere tabella sottostante), la sostituzione con anastrozolo, dopo 2 anni di trattamento adiuvante con tamoxifene, è risultata statisticamente superiore rispetto alla prosecuzione con tamoxifene, in termini di sopravvivenza libera da malattia, dopo un follow-up mediano di 24 mesi.

Tabella - 4 Sintesi degli obiettivi e dei risultati dello studio ABCSG 8

Endpoints di efficacia	Numero di eventi (frequenza)	
	Anastrozolo (N=1.297)	Tamoxifene (N=1.282)
Sopravvivenza libera da malattia	65 (5.0)	93 (7.3)
Hazard ratio	0.67	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.49 - 0.92	
Valore di p	0.014	
Tempo a qualunque recidiva	36 (2.8)	66 (5.1)
Hazard ratio	0.53	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.35 - 0.79	
Valore di p	0.002	
Tempo alla recidiva a distanza	22 (1.7)	41(3.2)
Hazard ratio	0.52	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.31 - 0.88	
Valore di p	0.015	
Nuovo carcinoma della mammella controlaterale	7 (0.5)	15 (1.2)
Odds ratio	0.46	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.19 - 1.13	
Valore di p	0.090	
Sopravvivenza totale	43(3.3)	45 (3.5)
Hazard ratio	0.96	
Intervallo di confidenza al 95% a 2 code	0.63 - 1.46	
Valore di p	0.840	

Questi risultati sono supportati sia da due ulteriori studi simili (GABG/ARNO 95 e ITA), in uno dei quali le pazienti erano state sottoposte a chirurgia e chemioterapia, sia dall'analisi combinata degli studi ABCSG 8 e GABG/ARNO 95. Il profilo di sicurezza di anastrozolo in questi 3 studi è risultato in linea con il noto profilo di sicurezza riscontrato nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase precoce con 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/die di anastrozolo, sono state stratificate in gruppi di rischio basso, moderato e alto, in accordo al loro rischio esistente di fratture da fragilità. Il parametro di efficacia primario era l'analisi della densità di massa ossea sul rachide lombare mediante DEXA scanning. Tutte le pazienti ricevevano un trattamento con vitamina D e calcio. Le pazienti nel gruppo a basso rischio ricevevano solo anastrozolo (N=42), quelle nel gruppo moderato erano randomizzate ad Anastrozolo più risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=77) o anastrozolo più placebo (N=77), e quelle ad alto rischio ricevevano anastrozolo più risedronato 35 mg una volta alla settimana (N=38). L'endpoint primario era la variazione della densità di massa ossea del rachide lombare dal basale a 12 mesi. L'analisi principale a 12 mesi ha mostrato che le pazienti già a rischio da moderato ad 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 lombare mediante DEXA scanning), quando trattate con anastrozolo 1 mg/die in combinazione con risedronato 35 mg una volta alla settimana. Inoltre, è stata osservata nel gruppo a basso rischio trattato con anastrozolo 1 mg/die in monoterapia una riduzione della densità minerale ossea (DMO), statisticamente non significativa. Identici risultati si sono avuti nella variabile secondaria di efficacia della variazione, rispetto al basale, della DMO totale nell'anca a 12 mesi. Questo studio mette in evidenza che l'uso dei bifosfonati potrebbe essere preso in considerazione nel trattamento di una possibile perdita minerale ossea nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce, in previsione di un trattamento con anastrozolo. *Pazienti pediatrici*
Adiunastrol non è indicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti. 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 e negli adolescenti (vedere anche paragrafo 5.3). L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero all'obbligo di presentare i risultati degli studi con anastrozolo in uno o più sottogruppi di popolazioni pediatriche con bassa statura a causa di una deficienza dell'ormone della crescita (GHD), testotossicosi, ginecomastia e sindrome di McCune-Albright (vedere paragrafo 4.2).

Bassa statura dovuta a deficienza dell'ormone della crescita
In uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico sono stati valutati 52 ragazzi in età puberale (di età compresa tra 11 e 16 anni) con GHD trattati per 12 - 36 mesi con anastrozolo 1 mg/die o placebo in combinazione con l'ormone della crescita. Solo 14 soggetti in trattamento con anastrozolo hanno completato i 36 mesi. Non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al placebo riguardo i parametri correlati alla crescita relativamente all'altezza stimata nell'adulto, all'altezza, all'altezza SDS (punteggio di deviazione standard) e alla velocità di accrescimento dell'altezza. I dati relativi all'altezza finale non erano disponibili. Sebbene

il numero di bambini trattati fosse troppo limitato per trarre conclusioni attendibili sulla sicurezza, si è osservato un aumento del tasso di fratture e una tendenza verso una riduzione della densità minerale ossea nel braccio trattato con anastrozolo rispetto al placebo.

Testotossicosi
Uno studio in aperto, non comparativo, multicentrico ha valutato 14 pazienti maschi (età da 2a 9 anni) con pubertà familiare precoce limitata al maschio, anche nota come testotossicosi, trattati con una combinazione di anastrozolo e bicalutamide. L'obiettivo primario era quello di verificare l'efficacia e la sicurezza di questo regime di combinazione durante 12 mesi. Tredici dei 14 pazienti arruolati hanno completato i 12 mesi di trattamento combinato (un paziente è stato perso al follow-up). Non è stata osservata una 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, in 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 per 6 mesi. Nessuna differenza significativa è stata osservata nel numero di pazienti che avevano avuto una riduzione del volume totale delle mammelle pari o superiore al 50% dopo 6 mesi di trattamento, tra il gruppo trattato con 1 mg di anastrozolo e il gruppo placebo. Lo studio 0001 era uno studio aperto di farmacocinetica a dosi multiple di 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
Lo studio 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–Albrighth (MAS). L'obiettivo primario consisteva nel valutare la sicurezza 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 nel tasso di aumento dell'età ossea in corso di trattamento, rispetto al valore basale. Il tasso 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

Assorbimento
L'assorbimento dell'anastrozolo è rapido e le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono generalmente entro due ore dalla somministrazione (in condizioni di digiuno). Il cibo diminuisce leggermente la velocità, ma non il grado di assorbimento. Si ritiene che la leggera variazione della velocità di assorbimento non determini un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario, con somministrazione una volta al giorno di anastrozolo in compresse. Circa il 90-95% delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo allo stato stazionario vengono raggiunte dopo 7 giorni di somministrazioni giornaliere e l'accumulo è stato da 3- a 4- volte. Non c'è evidenza di tempo o dose dipendenza dei parametri farmacocinetici dell'anastrozolo. Le proprietà farmacocinetiche di anastrozolo sono indipendenti dall'età nelle donne in post-menopausa. **Distribuzione**
Anastrozolo si lega alle proteine plasmatiche soltanto per il 40%. **Eliminazione**
L'anastrozolo è eliminato lentamente con un tempo di emivita plasmatico di 40-50 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. **Compromissione renale o epatica**
La clearance apparente di anastrozolo (CL/F), a seguito di somministrazione orale, è stata circa il 30% più bassa in 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 compromissione epatica si sono mantenute all'interno dell'intervallo delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate in pazienti senza compromissione 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 compromissione renale si sono mantenute all'interno dell'intervallo delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate nei pazienti senza compromissione renale. Nelle pazienti con grave compromissione renale la somministrazione di Anastrozolo deve essere eseguita con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Popolazione pediatrica**
Nei ragazzi con ginecomastia puberale (10-17 anni), anastrozolo è stato rapidamente assorbito, ampiamente distribuito ed eliminato lentamente con un'emivita di circa 2 giorni. La clearance di anastrozolo è stata più lenta nelle bambine (3-10 anni) rispetto ai ragazzi maschi più grandi e l'esposizione più alta. Nelle ragazze anastrozolo era diffusamente distribuito ed eliminato lentamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per gli uomini sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione per la popolazione prevista.

Tossicità acuta
Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità solo ad alte dosi. In studi di tossicità acuta condotti sui roditori, la dose mediana letale di anastrozolo era superiore a 100 mg/kg/giorno per via orale e maggiore di 50 mg/kg/giorno per via intraperitoneale. In uno studio di tossicità acuta orale sul cane, la dose mediana letale era superiore a 45 mg/kg/giorno.

Tossicità cronica
Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti avversi solo ad alte dosi. Studi di tossicità a dosi multiple sono stati effettuati sia nei ratti che nei cani. Non sono stati stabiliti livelli dell'anastrozolo senza effetti in studi di tossicità, ma gli effetti osservati a basso