

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Anastrozolo EG 1 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di anastrozolo.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato 92.75 mg  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore bianco, arrotondate e biconvesse con A1 impresso su di un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Anastrozolo EG è indicato per:

Trattamento del carcinoma in fase avanzata 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.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata di Anastrozolo EG per adulti inclusi gli anziani è una compressa da 1 mg una volta al giorno.

Per le donne in post-menopausa con stadi precoci del carcinoma della mammella invasivo con recettori ormonali positivi, la durata raccomandata della terapia endocrina adiuvante è di 5 anni.

##### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

Anastrozolo EG non è raccomandato per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti non essendo disponibili sufficienti dati di sicurezza ed efficacia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### *Compromissione della funzionalità renale*

Per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è raccomandato modificare la posologia. Nei pazienti con grave compromissione della funzione renale l'impiego di anastrozolo deve avvenire con prudenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione della funzionalità epatica*

Per i pazienti con patologia epatica lieve non è raccomandato modificare la posologia. Il farmaco deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.4).

##### Modo di somministrazione

Anastrozolo deve essere somministrato per via orale.

#### 4.3 Controindicazioni

Anastrozolo è controindicato in:

- gravidanza e durante l'allattamento.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Aspetti generali

Anastrozolo non deve essere somministrato a donne in pre-menopausa. La menopausa deve essere accertata biochimicamente (livelli di ormone luteinizzante-[LH], ormone follicolo stimolante [FSH], e/o estradiolo) in qualsiasi paziente in cui esista qualche dubbio sullo stato menopausale. Non ci sono dati che supportino l'utilizzo di anastrozolo con gli analoghi dell'LHRH.

La co-somministrazione di terapie a base di tamoxifene o di estrogeni con anastrozolo deve essere evitata poiché ne può diminuire l'azione farmacologica (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

##### Effetto sulla densità minerale ossea

Poiché anastrozolo abbassa i livelli circolanti di estrogeno può causare una riduzione della densità minerale ossea con conseguente possibile aumento del rischio di frattura (vedere paragrafo 4.8).

Le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono formalmente verificare la propria densità minerale ossea all'inizio del trattamento ed in seguito ad intervalli regolari. Il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere opportunamente iniziati e monitorati attentamente. L'impiego di specifici trattamenti, ad esempio di bifosfonati, può bloccare un'ulteriore perdita di densità minerale ossea dovuta ad anastrozolo nelle donne in postmenopausa e deve essere tenuto in considerazione (vedere paragrafo 4.8).

##### Compromissione della funzionalità epatica

Anastrozolo non è stato studiato in pazienti con carcinoma mammario e compromissione epatica moderata o grave. È possibile che l'esposizione ad anastrozolo sia aumentata nei soggetti con funzione epatica compromessa (vedere paragrafo 5.2); la somministrazione di anastrozolo deve avvenire con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2). Il trattamento deve basarsi sulla valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente.

##### Compromissione della funzionalità renale

Anastrozolo non è stato studiato in pazienti con carcinoma mammario e grave compromissione renale. L'esposizione ad anastrozolo non risulta aumentata nei soggetti con grave compromissione della funzione renale (GFR <30 ml/min, vedere paragrafo 5.2); la somministrazione di anastrozolo deve avvenire con cautela nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 4.2).

##### Popolazione pediatrica

Anastrozolo non è raccomandato per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state verificate 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 con ormone della crescita. Nello studio clinico pivotale, l'efficacia non è stata dimostrata e la sicurezza non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.1). Dato che anastrozolo riduce i livelli di estradiolo, anastrozolo non deve essere usato nelle ragazze con deficit dell'ormone della crescita in aggiunta al trattamento con ormone della crescita. Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti.

##### Ipersensibilità al lattosio

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

In vitro anastrozolo inibisce CYPs 1A2, 2C8/9 e 3A4. Studi clinici con antipirina e warfarin hanno mostrato che anastrozolo alla dose di 1 mg non inibisce in modo significativo il metabolismo di antipirina e R-e S-warfarin indicando che è improbabile che la co-somministrazione di anastrozolo con altri medicinali determini interazioni farmacologiche clinicamente significative mediate dagli enzimi del CYP.

Gli enzimi che mediano il metabolismo di anastrozolo non sono stati identificati. La cimetidina, un debole inibitore aspecifico degli enzimi CYP non ha influenzato le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo. Non è noto l'effetto di potenti inibitori degli enzimi CYP.

Una revisione dei dati di sicurezza derivanti da studi clinici non ha rivelato evidenza di interazioni clinicamente significative in pazienti trattati con anastrozolo che hanno anche ricevuto altri farmaci prescritti comunemente. Non ci sono state osservate interazioni clinicamente significative con i bisfosfonati (vedere paragrafo 5.1).

La co-somministrazione di terapie a base di tamoxifene o di estrogeni con anastrozolo deve essere evitata poiché ne può diminuire l'azione farmacologica (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di anastrozolo durante la gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Anastrozolo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

##### Allattamento

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di anastrozolo durante l'allattamento. Anastrozolo è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Fertilità

Gli effetti di anastrozolo sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Anastrozolo non esercita alcuna influenza, se non trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, con l'uso di anastrozolo sono stati riportati casi di astenia e sonnolenza, e deve essere prestata cautela nella guida di veicoli o nell'utilizzo di macchinari se tali sintomi persistono.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella illustra le reazioni avverse derivanti da studi clinici, studi effettuati in seguito alla commercializzazione del farmaco o segnalazioni spontanee. Se non diversamente specificato, le categorie di frequenza sono state calcolate in base al numero degli eventi avversi riportati in un ampio studio di Fase III che ha coinvolto 9.366 donne in postmenopausa con carcinoma mammario operabile le quali si sono sottoposte a trattamento adiuvante per cinque anni (lo studio ATAC (Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination)).

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e alla classificazione per sistema e organo (SOC = System Organ Class). Le classi di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ) e molto raro ( $<1/10.000$ ). Le reazioni avverse riportate con maggior frequenza sono state cefalea, vampate di calore, nausea, eruzione cutanea, artralgia, rigidità articolare, artrite e astenia.

**Tabella 1 Effetti indesiderati in base al sistema di classificazione per organo e per frequenza.**

Reazioni avverse in base a SOC e frequenza		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia Ipercolesterolemia
	Non comune	Ipercalcemia (con o senza un aumento nell'ormone paratiroideo)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Sonnolenza Sindrome del tunnel carpale* Disturbi sensoriali (compresi parestesia, perdita del gusto e alterazione del gusto)
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea

	Comune	Diarrea Vomito
Patologie epatobiliari	Comune	Aumenti della fosfatasi alcalina, dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi
	Non comune	Aumenti di gamma-GT e bilirubina Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Diradamento dei capelli (alopecia) Reazioni allergiche
	Non comune	Orticaria
	Raro	Eritema multiforme Reazione anafilattoide Vasculite cutanea (compresi alcuni casi di porpora di Henoch-Schönlein) **
	Molto raro	Sindrome di Stevens-Johnson Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia/rigidità articolare Artrite Osteoporosi
	Comune	Dolore alle ossa 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 riportati in pazienti in trattamento con anastrozolo nell'ambito di studi clinici in numero maggiore rispetto a quelle in trattamento con tamoxifene. La maggior parte di questi eventi si è tuttavia verificata in pazienti con fattori di rischio identificabili per lo sviluppo della condizione.

\*\* Dato che sia la vasculite cutanea che la porpora di Henoch-Schönlein non sono state osservate nell'ambito dello studio ATAC, la classe di frequenza per questi eventi può essere considerata "rara" (da  $\geq 0,01\%$  e  $<0,1\%$ ) basandosi sul 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. Se il sanguinamento persiste, devono essere prese in considerazione ulteriori valutazioni.

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

**Tabella 2 Effetti indesiderati predefiniti nello studio ATAC**

Eventi avversi	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 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 vertebrale, dell'anca, o del polso/frattura 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 %)
Malattia cardiovascolare ischemica	127 (4.1 %)	104 (3.4 %)
Angina pectoris	71 (2.3 %)	51 (1.6 %)
Infarto del miocardio	37 (1.2 %)	34 (1.1 %)
Cardiopatía coronarica	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 embolia polmonare (PE)	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 sono stati osservati tassi di fratture rispettivamente di 22 e 15 per 1000 anni-paziente per i gruppi trattati con anastrozolo e tamoxifene. Il tasso di fratture osservato per anastrozolo è simile al range riportato in popolazioni in postmenopausa della stessa età. L'incidenza di osteoporosi è stata del 10,5 % nelle pazienti trattate con anastrozolo e del 7,3 % nelle pazienti trattate con tamoxifene.

Non è stato determinato se i tassi di fratture e di osteoporosi osservati nello studio ATAC, nelle pazienti in trattamento con anastrozolo, riflettono un effetto protettivo di tamoxifene o un effetto specifico di anastrozolo oppure entrambi.

#### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza clinica di sovradosaggio accidentale 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 tali da porre il soggetto in pericolo di vita. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio ed il trattamento deve essere sintomatico.

Nella gestione del sovradosaggio, si deve anche tenere in considerazione la possibilità che siano stati assunti diversi farmaci. Se il paziente è sveglio, il vomito può essere indotto. Inoltre, poiché anastrozolo non si lega altamente alle proteine plasmatiche, la dialisi può essere d'aiuto. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali ed un'attenta osservazione della paziente.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori enzimatici, Codice ATC: L02B G03

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

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 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, l'anastrozolo alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80 %. Tali concentrazioni sono state misurate con un test altamente sensibile.

Anastrozolo non possiede attività progestinica, androgenica o estrogenica.

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

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Carcinoma mammario in stato avanzato

##### *Terapia di prima linea in donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stato avanzato*

Due studi clinici controllati in doppio cieco, simili in progetto (Studio 1033IL/0030 e Studio 1033IL/0027) sono stati condotti per valutare l'efficacia di anastrozolo rispetto a tamoxifene come terapia di prima linea del cancro della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori ormonali positivi o sconosciuti nelle donne in postmenopausa. 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 obiettivi primari di entrambi gli studi sono stati il tempo di progressione del tumore, il tasso di risposta tumorale obiettiva e la sicurezza.

Per quanto riguarda gli obiettivi primari, lo studio 1033IL/0030 ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo di anastrozolo rispetto al tamoxifene per tempo alla progressione del tumore (hazard ratio (HR) 1,42, 95 % intervallo di confidenza (IC) [1.11, 1.82], tempo mediano alla progressione di 11,1 e 5,6 mesi per anastrozolo e tamoxifene, rispettivamente,  $p = 0,006$ ); i tassi di risposta tumorale obiettiva sono risultati simili per anastrozolo e tamoxifene. Lo studio 1033IL/0027 ha mostrato che anastrozolo e tamoxifene avevano simili tassi di risposta tumorale obiettivi e un simile tempo alla progressione del tumore. I risultati degli obiettivi secondari supportavano i risultati degli obiettivi primari di efficacia. Si sono verificati troppo pochi decessi nell'ambito dei gruppi di trattamento di entrambi gli studi per trarre conclusioni sulle differenze di sopravvivenza globale.

##### *Terapia di seconda linea in donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stato avanzato*

Anastrozolo è stato studiato in due studi clinici controllati (Studio 0004 e studio 0005) in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato che hanno avuto una progressione della malattia dopo terapia con tamoxifene sia nel caso di carcinoma mammario in stato precoce che avanzato. Un totale di 764 pazienti sono state randomizzate a ricevere una dose giornaliera singola da 1 mg oppure 10 mg di anastrozolo o megestrolo acetato 40 mg quattro volte al giorno. Il tempo di progressione del tumore ed i tassi di risposta obiettiva sono state le variabili primarie di efficacia. Sono stati calcolati anche il tasso di malattia stabile prolungata (per più di 24 mesi), il tasso di progressione e di sopravvivenza. In entrambi gli studi non ci sono state significative differenze tra i bracci di trattamento per quanto riguarda uno qualsiasi dei parametri di efficacia.

#### Trattamento adiuvante del carcinoma della mammella allo stadio precoce invasivo con recettori ormonali positivi

In un ampio studio di fase III condotto in 9366 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella operabile trattate per 5 anni (vedi sotto), l'anastrozolo si è mostrato statisticamente superiore a tamoxifene per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia. Il beneficio osservato per la sopravvivenza libera da malattia è stato maggiore con anastrozolo rispetto a tamoxifene nella popolazione di pazienti con recettori ormonali positivi, prospetticamente definita.

**Tabella 3 Sintesi degli obiettivi dello studio ATAC: Analisi al completamento di 5 anni di terapia**

Obiettivi 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)
<b>Sopravvivenza libera da malattia<sup>a</sup></b>	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	da 0.78 a 0.97		da 0.73 a 0.94	
Valore p	0.0127		0,0049	
<b>Sopravvivenza libera da malattia a distanza<sup>b</sup></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	da 0.83 a 1.06		da 0.80 a 1.07	
Valore p	0,2850		0,2838	
<b>Tempo alla recidiva<sup>c</sup></b>	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	da 0.70 a 0.90		da 0.64 a 0.87	
Valore p	0,0005		0,0002	
<b>Tempo alla recidiva a distanza<sup>d</sup></b>	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	da 0.74 a 0.99		da 0.70 a 1.00	
Valore p	0,0427		0,0559	
<b>Carcinoma primario della mammella controlaterale</b>	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	da 0.39 a 0.89		da 0.30 a 0.76	
Valore p	0,0131		0,0018	
<b>Sopravvivenza globale<sup>e</sup></b>	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	da 0.85 a 1.12		da 0.83 a 1.14	
Valore p	0,7142		0,7339	

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

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

<sup>c</sup> Il tempo alla recidiva è definito come primo evento di recidiva loco-regionale, di nuovo carcinoma della mammella controlaterale, di recidiva a distanza o di decesso per carcinoma mammario.

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

<sup>e</sup> Numero (%) di pazienti deceduti.

La somministrazione concomitante di anastrozolo e tamoxifene non ha dimostrato alcun beneficio di efficacia rispetto a tamoxifene in tutte le pazienti così come nella popolazione di pazienti con recettori ormonali positivi. Lo studio ha interrotto questo braccio di trattamento.

Sulla base di un follow-up aggiornato mediano di 10 anni, la comparazione a lungo termine degli effetti del trattamento con anastrozolo rispetto a tamoxifene si è dimostrata coerente con le analisi precedenti.

**Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella invasivo nelle pazienti con recettori ormonali positivi in trattamento adiuvante con tamoxifene**

In uno studio di fase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) condotto in 2579 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase iniziale, con recettori ormonali positivi, che erano state sottoposte a chirurgia con o senza radioterapia e senza chemioterapia (vedere sotto), 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.

**Tabella 4 Sintesi degli obiettivi e dei risultati dello studio ABCSCG 8**

Obiettivi di efficacia	Numero di eventi (frequenza)	
	Anastrozolo (N=1.297)	Tamoxifene (N=1.282)
<b>Sopravvivenza libera da malattia</b>	65 (5.0)	93 (7.3)
Hazard Ratio	0,67	

Intervallo di confidenza al 95 % a 2 code	da 0.49 a 0.92	
Valore p	0,014	
<b>Tempo alla recidiva</b>	36 (2.8)	66 (5.1)
Hazard Ratio	0,53	
Intervallo di confidenza al 95 % a 2 code	da 0.35 a 0.79	
Valore p	0,002	
<b>Tempo alla recidiva a distanza</b>	22 (1.7)	41 (3.2)
Hazard Ratio	0,52	
Intervallo di confidenza al 95 % a 2 code	da 0.31 a 0.88	
Valore p	0,015	
<b>Nuovo carcinoma mammario controlaterale</b>	7 (0.5)	15 (1.2)
Odds ratio	0,46	
Intervallo di confidenza al 95 % a 2 code	da 0.19 a 1.13	
Valore p	0,090	
<b>Sopravvivenza globale</b>	43 (3.3)	45 (3.5)
Hazard Ratio	0,96	
Intervallo di confidenza al 95 % a 2 code	da 0.63 a 1.46	
Valore 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 profilo di sicurezza precedentemente 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 tumore della mammella in fase precoce e con recettori ormonali positivi per cui era previsto un trattamento con anastrozolo 1 mg/die sono state suddivise in gruppi a basso, moderato ed alto rischio in base all'effettivo rischio di fratture da fragilità. Il parametro primario di efficacia consisteva nell'analisi della densità di massa ossea della colonna lombare mediante scansione DEXA. Tutte le pazienti hanno ricevuto un trattamento a base di vitamina D e calcio. Le pazienti nel gruppo a basso rischio hanno assunto anastrozolo da solo (n = 42), quelle nel gruppo a rischio moderato sono state randomizzate ad anastrozolo più risedronato 35 mg una volta alla settimana (n = 77) oppure ad anastrozolo più placebo (n = 77) e quelle nel gruppo ad alto rischio hanno assunto anastrozolo più risedronato 35 mg una volta alla settimana (n = 38). L'obiettivo primario riguardava il cambiamento a 12 mesi della densità minerale ossea a livello della colonna lombare rispetto al basale.

L'analisi principale a 12 mesi ha dimostrato che le pazienti a rischio di fratture da fragilità di grado da moderato a grave non hanno mostrato alcuna diminuzione della propria densità di massa ossea (valutata misurando la densità minerale ossea della colonna lombare tramite scansione DEXA), quando trattate con anastrozolo 1 mg/die in associazione con risedronato 35 mg una volta alla settimana.

È stata inoltre osservata una diminuzione non statisticamente significativa della densità minerale ossea nel gruppo a basso rischio trattato con anastrozolo da solo alla dose di 1 mg/die. Questi risultati si riflettono nella variabile di efficacia secondaria relativa al cambiamento rispetto al basale della densità minerale ossea totale dell'anca a 12 mesi.

Questo studio fornisce la prova che l'uso dei bisfosfonati può essere considerato nella gestione della possibile perdita minerale ossea nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase iniziale per cui è previsto un trattamento con anastrozolo

#### Popolazione pediatrica



Anastrozolo non è indicato per l'uso nei bambini e negli adolescenti. L'efficacia non è stata stabilita nella popolazione pediatrica studiata (vedi sotto). Il numero di bambini trattati era troppo limitato per trarre conclusioni attendibili in materia di sicurezza. Non esistono dati sui potenziali effetti a lungo termine del trattamento con anastrozolo in bambini e adolescenti (vedere anche paragrafo 5.3).

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'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 carenza dell'ormone della crescita*

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha valutato 52 ragazzi in età puberale (dagli 11 ai 16 anni compresi) con GHD trattati nell'arco di 12-36 mesi con anastrozolo 1 mg/die o con placebo in associazione con l'ormone della crescita. Solo 14 soggetti in trattamento con anastrozolo hanno completato i 36 mesi.

Nessuna differenza statisticamente significativa dal placebo è stata osservata per i parametri correlati alla crescita dell'altezza stimata nell'adulto, dell'altezza, dell'altezza SDS (Standard Deviation Score) e della velocità dell'altezza. I dati dell'altezza finale non erano disponibili. Mentre il numero di bambini trattati era troppo limitato per trarre conclusioni attendibili sulla sicurezza, vi è stato un aumento del tasso di fratture e una tendenza verso una riduzione della densità minerale ossea nel braccio con anastrozolo confrontato con placebo.

#### *Testotossicosi*

Uno studio in aperto, non comparativo, multicentrico ha valutato 14 pazienti maschi (età da 2 a 9 anni) con pubertà familiare precoce limitata al maschio, anche nota come testotossicosi, trattati in combinazione con anastrozolo e bicalutamide. L'obiettivo primario era quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di questa combinazione durante i 12 mesi. Tredici dei 14 pazienti arruolati hanno completato i 12 mesi di trattamento combinato (un paziente è stato perso al follow-up). Non vi è stata differenza significativa nel tasso di crescita dopo 12 mesi di trattamento rispetto al tasso di crescita durante i sei mesi precedenti l'entrata nello studio.

#### *Studi relativi alla ginecomastia*

Lo studio 0006 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico che ha valutato 82 ragazzi in età puberale (da 11 a 18 anni compresi) affetti da ginecomastia da più di 12 mesi trattati con anastrozolo 1 mg/die o placebo/die per un massimo di 6 mesi. Non è stata osservata differenza significativa tra il gruppo trattato con anastrozolo 1 mg e quello trattato con placebo nel numero di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del 50% o maggiore del volume del seno totale dopo 6 mesi di trattamento.

Lo studio 0001 era uno studio di farmacocinetica in aperto, a dose multipla con anastrozolo 1 mg/die somministrato a 36 maschi in età puberale affetti da ginecomastia da meno di 12 mesi. Gli obiettivi secondari erano quelli di valutare la proporzione di pazienti con riduzione del volume calcolato di ginecomastia di entrambe le mammelle rispetto al basale di almeno 50% tra il giorno 1 e dopo 6 mesi di trattamento, nonché la tollerabilità del paziente e la sicurezza. Una riduzione del 50% o maggiore del volume totale delle mammelle è stata riscontrata nel 56% (20/36) dei ragazzi dopo 6 mesi.

#### *Studio relativo alla Sindrome McCune-Albright*

Lo studio 0046 era uno studio esplorativo internazionale, multicentrico, in aperto con anastrozolo su 28 ragazze (di età compresa tra  $2 \leq 10$  anni) con sindrome di McCune-Albright (MAS). L'obiettivo primario era quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di anastrozolo alla dose di 1 mg/die in pazienti con MAS. L'efficacia del trattamento in studio si è basata sulla percentuale di pazienti che hanno soddisfatto i criteri definiti in materia di sanguinamento vaginale, età ossea e velocità di crescita.

Non è stata osservata alcuna modifica statisticamente significativa nella frequenza del sanguinamento vaginale durante il trattamento. Non ci sono stati cambiamenti clinicamente significativi nella scala di Tanner, nel valore medio del volume ovarico, o nel volume medio uterino. Non è stata osservata alcuna modifica statisticamente significativa nel tasso di aumento dell'età ossea durante il trattamento rispetto al tasso al basale. Il tasso di crescita (in cm/anno) è risultato significativamente ridotto ( $p < 0,05$ ) dai valori pre-trattamento, ai mesi da 0 a 12, e dai valori di pre-trattamento al secondo semestre (dal 7° al 12° mese).

## **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). Il cibo diminuisce lievemente la velocità ma non l'entità dell'assorbimento. Si ritiene che tale lieve variazione della velocità di assorbimento non determini un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state durante la somministrazione una volta al giorno delle compresse di anastrozolo. Circa il 90-95 % delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo allo steady-state vengono ottenute dopo 7 dosi giornaliere e l'accumulo è pari a 3-4 volte. Non c'è evidenza di tempo o dose dipendenza dei parametri farmacocinetici di anastrozolo.

La farmacocinetica dell'anastrozolo non dipende dall'età delle donne in post-menopausa.

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

Anastrozolo è eliminato lentamente con un'emivita plasmatica di 40-50 ore. Anastrozolo è ampiamente metabolizzato nelle donne in post-menopausa: meno del 10 % della dose è escreta in forma immodificata nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Il metabolismo di anastrozolo si verifica mediante N-dealchilazione, idrossilazione e glucuronidazione. I metaboliti vengono escreti principalmente tramite le urine. Il triazolo, il principale metabolita presente nel plasma, non inibisce l'enzima aromatasi.

#### Compromissione della funzionalità renale o epatica

La clearance apparente (CL/F) di anastrozolo, dopo somministrazione orale, è risultata circa del 30 % inferiore nei volontari con cirrosi epatica stabile rispetto ai corrispondenti controlli (Studio 1033IL/0014). Comunque, le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo nei volontari affetti da cirrosi epatica sono rimaste nel range delle concentrazioni osservate in soggetti normali in altri studi. Le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate durante gli studi di efficacia a lungo termine in pazienti con compromissione della funzionalità epatica si collocavano entro la gamma delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate nei pazienti senza compromissione epatica.

La clearance apparente (CL/F) di anastrozolo, dopo somministrazione orale, non è risultata alterata in volontari con grave insufficienza renale (GFR <30 ml/min) nell'ambito dello Studio 1033IL/0018, compatibilmente con il fatto che l'anastrozolo viene eliminato principalmente per via metabolica. Le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate durante gli studi di efficacia a lungo termine in pazienti con compromissione della funzionalità renale si collocavano entro la gamma delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo osservate nei pazienti senza compromissione renale. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale la somministrazione di anastrozolo deve avvenire con prudenza (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Nei maschi in età puberale (10-17 anni) affetti da ginecomastia, l'anastrozolo è stato rapidamente assorbito, si è ampiamente distribuito, ed è stato eliminato lentamente con un'emivita di circa 2 giorni. Nelle ragazze (3-10 anni) la clearance dell'anastrozolo è stata più bassa che nei ragazzi più grandi e l'esposizione più alta. Nelle ragazze l'anastrozolo si è ampiamente distribuito ed è stato eliminato lentamente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione per la popolazione indicata.

#### Tossicità acuta

Negli studi su animali la tossicità è stata riscontrata solo ad alte dosi. 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

Negli studi su animali gli effetti avversi sono stati osservati solo ad alte dosi. Studi di tossicità a dosi multiple sono stati effettuati sia nel ratto che nel cane. Negli studi di tossicità non sono stati stabiliti i livelli privi di effetto; tuttavia, gli effetti riscontrati a basse dosi (1 mg/kg/die) e a dosi medie (cane 3 mg/kg/die; ratto 5 mg/kg/die), sono stati correlati o alle proprietà farmacologiche o a quelle di induzione enzimatica di anastrozolo e non sono stati associati a significative alterazioni tossiche o degenerative.

#### Mutagenicità

Gli studi di tossicologia genetica con anastrozolo hanno mostrato che il prodotto non è mutageno né clastogeno.

#### Tossicologia riproduttiva

In uno studio sulla fertilità, ratti maschi appena svezzati sono stati trattati per os con 50 o 400 mg/l di anastrozolo introdotti nell'acqua che bevevano per 10 settimane. Le concentrazioni plasmatiche medie misurate erano 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml e 165 ( $\pm$  90) ng/ml, rispettivamente. Gli indici di accoppiamento sono stati influenzati negativamente in entrambi i gruppi di dosaggio, mentre si è evidenziata una riduzione della fertilità solo alla dose di 400 mg/l. La riduzione è stata transitoria dato che tutti i parametri di accoppiamento e la fertilità sono risultati simili ai valori del gruppo di controllo dopo un periodo di recupero di 9 settimane in cui il trattamento è stato sospeso.

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 femmine di ratto e di coniglio gravide non ha causato effetti teratogeni rispettivamente alle dosi fino a 1 e 0,2 mg/kg/die. Gli effetti osservati (ingrossamento placentare nei ratti ed interruzione della gravidanza nei conigli) sono stati correlati agli effetti farmacologici del prodotto.

La sopravvivenza dei piccoli nati dai 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.

#### Carcinogenicità

Uno studio di carcinogenesi di due anni nel ratto ha portato a un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche e di polipi stromali uterini nelle femmine e di adenomi tiroidei nei maschi, soltanto alla dose elevata (25 mg/kg/die). Queste alterazioni sono insorte ad una dose che corrisponde ad un'esposizione 100 volte superiore a quella che si verifica con le dosi terapeutiche nell'uomo e non sono considerate clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

Uno studio di carcinogenesi di due anni nel topo ha portato all'induzione di tumori ovarici benigni e ad 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 effetti 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  
Carbossimetilamido sodico (tipo A)  
Povidone K-25  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Ipromellosa  
Macrogol 6000  
Olio di semi di cotone, idrogenato  
Amido, pregelatinizzato modificato (origine: mais)  
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 particolari condizioni di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/alluminio

Confezioni: 10, 28, 30, 56, 84, 98, 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

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

ANASTROZOLO	EG "1 mg compresse rivestite con film" 10 cpr	AIC n. 039147018
ANASTROZOLO	EG "1 mg compresse rivestite con film" 28 cpr	AIC n. 039147020
ANASTROZOLO	EG "1 mg compresse rivestite con film" 30 cpr	AIC n. 039147032
ANASTROZOLO	EG "1 mg compresse rivestite con film" 56 cpr	AIC n. 039147044
ANASTROZOLO	EG "1 mg compresse rivestite con film" 84 cpr	AIC n. 039147069
ANASTROZOLO	EG "1 mg compresse rivestite con film" 98 cpr	AIC n. 039147071
ANASTROZOLO	EG "1 mg compresse rivestite con film" 100 cpr	AIC n. 039147057

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 Febbraio 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO