

Spazio riservato al timbro che  
indica l'approvazione del testo

## **Anastrozolo Devatis**

### **Composizione**

#### *Principi attivi*

Anastrozolo

#### *Sostanze ausiliarie*

Lattosio monoidrato 90,0 mg, povidone K 29-32, carbossimetilamido sodico (tipo A) (corrisponde a 0,21 mg di sodio), magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E171) e macrogol.

### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Compresse rivestite con film da 1 mg di anastrozolo.

### **Indicazioni/Possibilità d'impiego**

Trattamento adiuvante del carcinoma della mammella con recettori ormonali (estrogeni o progesterone) positivi o sconosciuti (stadio I e II) in donne in postmenopausa.

Trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata in donne in postmenopausa.

### **Posologia/Impiego**

La posologia giornaliera negli adulti (comprese le pazienti anziane) è di 1 mg (= 1 compressa rivestita con film) una volta al giorno per os, indipendentemente dai pasti.

In caso di terapia adiuvante si raccomanda un trattamento di 5 anni.

#### *Istruzioni posologiche speciali*

Non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di insufficienza epatica o renale lieve o moderata. Per l'insufficienza epatica o renale grave cfr. "Avvertenze e misure precauzionali".

#### *Bambini e adolescenti*

Nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state esaminate indicazioni per l'uso di Anastrozol Devatis.

### **Controindicazioni**

Anastrozol Devatis non deve essere usato in caso di ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie secondo la composizione.

L'uso di Anastrozol Devatis è controindicato in gravidanza o durante l'allattamento.

### **Avvertenze e misure precauzionali**

Anastrozol Devatis non deve essere usato in donne in premenopausa, poiché la sicurezza del medicamento e la sua efficacia non sono state esaminate in questo gruppo di pazienti.

Non sono disponibili dati sull'utilizzo di Anastrozol in pazienti con grave insufficienza epatica o renale. Pertanto, in queste pazienti il rapporto rischio-beneficio di un trattamento con Anastrozol Devatis deve essere valutato attentamente in via preliminare.

Poiché Anastrozol Devatis riduce i livelli circolanti di estrogeno, può causare una riduzione della densità minerale ossea con un possibile conseguente aumento del rischio di fratture. Le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi vanno sottoposte alla valutazione della densità minerale ossea mediante densitometria ossea all'inizio del trattamento con Anastrozol Devatis, e successivamente a intervalli regolari. Potrebbe essere necessario avviare una profilassi o un trattamento dell'osteoporosi con attento monitoraggio.

### *Sodio*

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### *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 medicamento.

### **Interazioni**

#### *Effetti di anastrozolo su altri medicinali*

L'anastrozolo inibisce *in vitro* CYP1A2, 2C8/9 e 3A4. Studi clinici con fenazone e warfarin hanno mostrato che l'anastrozolo a una posologia di 1 mg non inibisce in misura significativa il metabolismo di fenazone e di R- e S-warfarin. Ciò indica che la co-somministrazione dell'anastrozolo con altri medicinali è improbabile che provochi interazioni farmacologiche mediate dagli enzimi CYP clinicamente rilevanti.

#### *Effetti di altri medicinali su anastrozolo*

Sulla base di dati *in vitro* il CYP3A4 è responsabile principalmente del metabolismo ossidativo e l'UGT1A4 della glucuronidazione di anastrozolo. La somministrazione concomitante di Anastrozol Devatis con potenti inibitori o induttori di questi enzimi potrebbe determinare un aumento o una riduzione dell'esposizione all'anastrozolo. La rilevanza clinica non è chiara.

La cimetidina, un debole inibitore aspecifico degli enzimi CYP, non ha alterato le concentrazioni plasmatiche di anastrozolo.

#### *Altre interazioni*

Una revisione dei dati di sicurezza emersi dagli studi clinici non ha fornito indicazioni di interazioni clinicamente significative nelle pazienti trattate con l'anastrozolo e contemporaneamente con altri medicinali abitualmente prescritti.

I medicinali contenenti estrogeni non devono essere somministrati contemporaneamente con Anastrozol Devatis, poiché ne annullano l'effetto farmacologico.

In caso di utilizzo concomitante di tamoxifene con Anastrozol Devatis non si prevede un aumento dell'efficacia.

### **Gravidanza, allattamento**

#### *Gravidanza/allattamento*

Anastrozol Devatis è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

In femmine gravide di ratto e coniglio, la somministrazione per via orale rispettivamente di  $\leq 1,0$  mg/kg/giorno e  $\leq 0,2$  mg/kg/giorno non è risultata teratogena. Sono stati osservati solo effetti farmacologici come ingrossamento della placenta nei ratti o aborto nei conigli.

A femmine gravide di ratto sono stati somministrati  $\geq 0,02$  mg/kg/giorno di anastrozolo dal 17 giorno di gestazione fino a 22 giorni dopo il parto.

A causa degli effetti farmacologici della sostanza sul parto, la sopravvivenza dei nati da femmine di questi ratti è risultata compromessa. Nella prole non sono stati tuttavia riscontrati disturbi del comportamento o della riproduzione che avrebbero potuto essere ricondotti al trattamento materno con anastrozolo.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Anastrozolo Devatis può avere un lieve effetto sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine. Con l'anastrozolo è stata osservata la comparsa di astenia e sonnolenza. È pertanto richiesta cautela durante la guida e l'impiego di macchine.

### **Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati osservati negli studi clinici sono risultati perlopiù lievi o moderati e solo in rari casi hanno determinato l'interruzione della terapia. I principali effetti indesiderati sono sintomi di carenza estrogenica, come vampate di calore (32,9%) e secchezza vaginale (6,8%).

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10'000$ ), non nota (sulla base prevalentemente di segnalazioni spontanee nella sorveglianza post-marketing, la frequenza esatta non può essere definita).

*Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*

*Non comune:* carcinoma dell'endometrio (0,2%).

*Disturbi del sistema immunitario*

*Comune:* reazioni allergiche.

*Raro:* reazioni anafilattiche.

*Molto raro:* angioedema.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Comune:* ipercolesterolemia, anoressia, ipercalcemia.

*Disturbi psichiatrici*

*Molto comune:* sbalzi d'umore (19,3%), depressione.

*Patologie del sistema nervoso*

*Molto comune:* cefalea (10,2%).

*Comune:* sonnolenza, sindrome del tunnel carpale, disturbi sensoriali, parestesie, perdita del gusto, alterazione del gusto.

*Patologie dell'occhio*

*Comune:* cataratta.

*Patologie cardiache e vascolari*

*Molto comune:* vampate di calore (32,9%).

*Comune:* trombosi venose, eventi cardiovascolari e cerebrovascolari ischemici.

*Patologie gastrointestinali*

*Molto comune:* nausea (11,1%).

*Comune:* diarrea, vomito.

*Patologie epatobiliari*

*Comune:* aumento di fosfatasi alcalina, ALT e AST.

*Non comune:* aumento di gamma-GT e bilirubina, epatite.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

*Molto comune:* eruzioni cutanee (10,8%).

*Comune:* lieve perdita di capelli (alopecia).

*Non comune:* orticaria.

*Raro:* eritema multiforme, vasculite cutanea incl. porpora di Schönlein-Henoch.

*Molto raro:* affezioni delle mucose (sindrome di Stevens-Johnson) in concomitanza con eruzioni cutanee.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

*Molto comune:* fastidio muscoloscheletrico (35,6%), fratture (10,2%), artralgia (15,1%), rigidità articolare (35,6%), artrite (16,6%).

*Comune:* dolore osseo, mialgia.

*Non comune:* dita a scatto.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

*Comune:* lieve secchezza vaginale, perdite vaginali, sanguinamenti vaginali durante le prime settimane di trattamento. I sanguinamenti si sono manifestati principalmente nelle pazienti con carcinoma della mammella in fase avanzata dopo l'interruzione di altre terapie ormonali, e sono

probabilmente riconducibili a variazioni del livello di estradiolo dopo modifica della terapia. Se i sanguinamenti dovessero persistere, occorrono ulteriori accertamenti.

### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Molto comune:* spossatezza/stanchezza (18,6%), astenia lieve o moderata (18,6%).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

Le esperienze cliniche di sovradosaggio sono limitate.

Sono stati effettuati studi clinici con diverse posologie, somministrando a soggetti sani di sesso maschile fino a 60 mg in dose singola e a donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata fino a 10 mg al giorno. Queste dosi sono state ben tollerate.

Non esiste alcun antidoto specifico, il trattamento di un sovradosaggio deve essere diretto ai sintomi. Nella gestione di un sovradosaggio occorre anche considerare se in concomitanza siano stati assunti altri medicinali. In pazienti coscienti è possibile eventualmente indurre il vomito. Poiché l'anastrozolo è solo debolmente legato alle proteine plasmatiche, può essere efficace anche una dialisi. Sono inoltre indicate misure di supporto generali quali, un attento monitoraggio della paziente e delle funzioni vitali.

### **Proprietà/Effetti**

#### *Codice ATC*

L02BG03

#### *Meccanismo d'azione/Farmacodinamica*

L'anastrozolo è un inibitore non steroideo dell'aromatasi.

Nelle donne in postmenopausa, l'estradiolo si forma principalmente a partire dall' androstenedione. Nei tessuti periferici l'enzima aromatasi determina la conversione dell'androstenedione in estrone. L'estrone viene quindi ulteriormente convertito in estradiolo. Metodi di test sensibili hanno mostrato che nelle donne in postmenopausa l'anastrozolo a una posologia quotidiana di 1 mg può ridurre la concentrazione di estradiolo di >80%. È stato dimostrato che la riduzione dei livelli circolanti di estradiolo può avere un effetto inibente sulla crescita del carcinoma della mammella nella donna. Anastrozol Devatis non presenta effetti progestinici, androgenici o estrogenici.

La somministrazione di anastrozolo fino a 10 mg al giorno non ha effetti sulla secrezione di cortisolo o aldosterone, misurata prima e dopo il test ACTH. Pertanto non è necessaria una somministrazione concomitante di corticoidi.

### *Efficacia clinica*

#### *Terapia adiuvante nel carcinoma della mammella*

Uno studio di fase III a 3 bracci (ATAC) con 9366 pazienti in postmenopausa ha confrontato l'anastrozolo rispetto a tamoxifene e alla combinazione delle due sostanze. Sono state incluse pazienti che avevano subito un intervento per carcinoma della mammella in stadio I o II; per l'84% con positività per il recettore ormonale, per il 61% con negatività linfonodale. Il 48% delle pazienti è stato sottoposto a mastectomia, il restante 52% delle pazienti è stato sottoposto a intervento conservativo della mammella. Il 63% delle pazienti ha ricevuto una radioterapia, il 22% una chemioterapia.

Sono disponibili i risultati del trattamento a 5 anni definito in base al protocollo, con durata di osservazione media di 68 mesi (1226 eventi). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia. La durata media del trattamento è stata di 60 mesi. Dopo 68 mesi, solo l'8% delle pazienti era ancora in terapia.

Il confronto tra l'anastrozolo (3125 pazienti) e tamoxifene (3116 pazienti) ha evidenziato un rischio di recidiva inferiore in rapporto alla sopravvivenza libera da malattia nel gruppo trattato con l'anastrozolo. Per il gruppo "intention to treat" (ITT) è emerso un HR = 0,87, p = 0,0127 e per il gruppo di pazienti con recettori ormonali positivi è stato ottenuto un HR = 0,83, p = 0,0049.

Il numero delle recidive verificatesi durante il trattamento con l'anastrozolo è risultato significativamente inferiore rispetto al trattamento con tamoxifene (HR = 0,79, p = 0,0005 nel gruppo ITT; HR = 0,74, p = 0,0002 nel gruppo di pazienti con recettori ormonali positivi).

Nella popolazione ITT, l'anastrozolo ha evidenziato una superiorità significativa per quanto riguarda il tempo alla comparsa di metastasi a distanza (HR = 0,086, p = 0,04) e un trend analogo nel sottogruppo di pazienti con recettori ormonali positivi (HR = 0,84, p = 0,06).

Il rischio di carcinoma della mammella controlaterale è risultato statisticamente inferiore nel gruppo trattato con anastrozolo rispetto al gruppo trattato con tamoxifene.

#### *Carcinoma della mammella in fase avanzata*

L'efficacia dell'anastrozolo 1 mg nella terapia di prima linea del carcinoma della mammella in fase avanzata nelle pazienti in postmenopausa è stata esaminata rispetto a tamoxifene nell'ambito di due studi controllati (0027 e 0030). Nello studio 0027 i tassi di risposta (CR + PR) sono stati rispettivamente del 32,9% e del 32,6%; il tempo alla progressione è risultato di 8,3 mesi in entrambi i bracci. Nello studio 0030 i tassi di risposta (CR + PR) sono stati del 21,1% con anastrozolo e del 17,0% con tamoxifene; il tempo alla progressione è risultato di 11,1 mesi con l'anastrozolo e di 5,6 mesi con tamoxifene. Per questi studi non sono ancora disponibili dati sulla sopravvivenza.

In uno studio è stato dimostrato che, a seguito del fallimento di una terapia con tamoxifene, la somministrazione di anastrozolo 1 mg/giorno ha consentito di ottenere un tasso di risposta clinica (CR/PR 10,1%-10,4%) comparabile a quello ottenuto con megestrolo acetato. Nelle pazienti trattate

con l'anastrozolo la sopravvivenza è risultata significativamente superiore (tempo mediano al decesso 26,7 mesi per l'anastrozolo vs. 22,5 mesi per megestrolo acetato). Per quanto riguarda la risposta tumorale obiettiva e il tempo alla progressione non sono emerse differenze statisticamente significative tra i trattamenti.

Nello studio SABRE è stato esaminato il beneficio di un trattamento concomitante con risedronato 35 mg al giorno in 234 donne in postmenopausa in trattamento adiuvante con anastrozolo. Le donne sono state stratificate in 3 gruppi:

- a. Basso rischio di fratture (T-score compreso tra 0 e -1 senza storia pregressa di fratture). Oltre alla terapia sostitutiva con Ca e vitamina D, le pazienti nel gruppo a basso rischio sono state trattate solo con anastrozolo.
- b. Rischio moderato (T-score per l'osteopenia compreso tra <-1 e -2 senza storia pregressa di fratture e senza fattori di rischio come età avanzata, menopausa precoce, basso peso corporeo, fumo o fratture in parenti di primo grado). Alle pazienti nel gruppo moderato, in aggiunta ad anastrozolo, è stato somministrato risedronato o placebo.
- c. Alto rischio (T-score per l'osteoporosi <-2 oppure osteopenia con fattori di rischio). Tutte le pazienti del gruppo ad alto rischio hanno ricevuto risedronato.

Dopo 12 mesi le pazienti del gruppo a basso rischio non hanno evidenziato variazioni della densità minerale ossea (DMO) ma dopo 24 mesi è stata osservata una riduzione significativa della DMO a livello del rachide pari al 2,07% ( $p = 0,01$ ) rispetto al basale.

Le pazienti del gruppo a rischio moderato hanno evidenziato un beneficio del trattamento aggiuntivo con risedronato sia dopo 12 mesi sia anche dopo 24 mesi. Nelle pazienti del gruppo trattato con risedronato la DMO è aumentata dell'1,2% e del 2,4%, mentre in quelle del gruppo placebo è diminuita di -1,22% e dell'1,76%.

Nelle pazienti del gruppo ad alto rischio la differenza rispetto al basale è risultata del 3,36% dopo 12 mesi e del 3,02% dopo 24 mesi.

Non sono stati riportati dati sulle fratture.

### **Farmacocinetica**

La farmacocinetica di anastrozolo segue un andamento lineare in rapporto alla dose.

#### *Assorbimento*

L'anastrozolo viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte a stomaco vuoto nell'arco di 2 ore. La biodisponibilità orale è del 100-104%. L'assunzione concomitante di cibo riduce leggermente la velocità con cui viene raggiunta la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max} = 36$  ng/ml dopo somministrazione di 1 mg di anastrozolo), ma non l'entità dell'assorbimento.

Con l'assunzione di 1 mg al giorno, dopo 7 giorni viene raggiunto circa il 90-95% della concentrazione plasmatica allo stato stazionario.

### *Distribuzione*

L'anastrozolo si lega alle proteine plasmatiche solo al 40%. Il volume di distribuzione  $V_{dss}/F$  è di circa 90 litri.

### *Metabolismo*

Nelle donne in postmenopausa l'anastrozolo viene ampiamente metabolizzato a livello epatico. La metabolizzazione avviene per N-dealchilazione, idrossilazione e glucuronidazione. Il triazolo, uno dei metaboliti principali nel plasma e nell'urina, non esplica da sé alcun effetto inibitorio sull'aromatasi. Studi effettuati su microsomi epatici umani suggeriscono che il CYP3A4 è responsabile principalmente del metabolismo ossidativo e l'UGT1A4 della glucuronidazione di anastrozolo.

### *Eliminazione*

L'anastrozolo viene escreto principalmente per via urinaria sotto forma di metaboliti. Nelle 72 ore successive alla somministrazione, meno del 10% della dose viene escreto in forma immodificata nelle urine. L'emivita di eliminazione dell'anastrozolo è di 40-50 ore.

### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

Nelle donne in postmenopausa la farmacocinetica di anastrozolo è indipendente dall'età.

### *Disturbi della funzionalità epatica e renale*

La clearance osservata in soggetti con cirrosi epatica stabile o insufficienza renale è risultata compresa nell'intervallo dei valori osservati nei soggetti sani.

### *Bambini e adolescenti*

La farmacocinetica non è stata studiata nei bambini.

## **Dati preclinici**

### *Tossicità acuta*

In studi che hanno valutato la tossicità acuta, la dose letale media nei roditori è risultata >100 mg/kg/giorno dopo somministrazione orale, e >50 mg/kg/giorno dopo somministrazione intraperitoneale. Nel cane la dose letale media rilevata in uno studio di tossicità acuta orale è risultata >45 mg/kg/giorno.

### *Tossicità cronica (o tossicità per somministrazione ripetuta)*

Per la valutazione della tossicità cronica, dosi multiple sono state somministrate a ratti e cani. In questi studi di tossicità non è stato possibile determinare una posologia critica di anastrozolo al di sopra della quale si manifesta tossicità. Gli effetti osservati a basse dosi (1 mg/kg/giorno) e a quelle intermedie (3 mg/kg/giorno nei cani; 5 mg/kg/giorno nei ratti) sono risultati ascrivibili all'effetto

farmacologico o all'effetto di induzione enzimatica di anastrozolo e non sono risultati associati a significative variazioni tossiche o degenerative.

### *Mutagenicità*

In studi di tossicologia genetica l'anastrozolo non è risultato né mutageno né clastogeno.

### *Cancerogenicità*

In uno studio di oncogenicità di 2 anni nei ratti, solo la posologia elevata di 25 mg/kg/giorno ha evidenziato un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche, polipi stromali uterini (femmine) e adenomi tiroidei (maschi). L'esposizione alla quale queste variazioni si sono verificate è 100 volte superiore all'esposizione che si verifica con le dosi terapeutiche nell'uomo. Le variazioni descritte non vengono classificate come clinicamente rilevanti per il trattamento di pazienti con anastrozolo.

Uno studio di oncogenicità di 2 anni nei topi ha mostrato un'induzione di tumori ovarici benigni e una variazione nell'incidenza di neoplasie linforeticolari (minor numero di sarcomi istiocitici nelle femmine e maggior numero di decessi dovuti a linfoma). Queste osservazioni vengono considerate come effetti dell'inibizione dell'aromatasi specifici del topo e privi di rilevanza clinica per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

### *Tossicità per la riproduzione*

Cfr. «Gravidanza/allattamento».

## **Altre indicazioni**

### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con "EXP" sul contenitore.

### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Conservare a 15-30°C nella confezione originale.

Conservare fuori dalla portata dei bambini.

## **Numero dell'omologazione**

65922 (Swissmedic).

## **Confezioni**

Compresse rivestite con film da 1 mg: 30 e 100 [B].

## **Titolare dell'omologazione**

Devatis AG, 6330 Cham

## **Stato dell'informazione**

Maggio 2021.