FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anastrozol Viatris 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de anastrozol.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 93 mg de lactosa monohidrato y 3 mg almidón de patata (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película redondo y biconvexo, marcado con la inscripción “ANA” y “1” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anastrozol está indicado para el:
- Tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo.
- Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un periodo de 2 a 3 años.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
La dosis recomendada de anastrozol para adultos incluyendo pacientes geriátricas es 1 comprimido de 1 mg, una vez al día.
En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo, la duración recomendada del tratamiento adyuvante endocrino es de 5 años.

Poblaciones especiales
Población pediátrica
No se recomienda el uso de anastrozol en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.4 y 5.1).

Insuficiencia renal
No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la administración de anastrozol se debe realizar con precaución (ver sección 4.4 y 5.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia hepática
No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver sección 4.4).

Forma de administración
Anastrozol debe tomarse por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Anastrozol está contraindicado en:
- Mujeres embarazadas o durante el período de lactancia.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General
Anastrozol no debe utilizarse en mujeres premenopáusicas. La menopausia debe ser definida bioquímicamente (hormona luteinizante [LH], hormona foliculoestimulante [FSH], y/o niveles de estradiol), en pacientes en las que exista duda sobre su estado menopáusico. No se dispone de datos que avalen el uso de anastrozol con análogos LHRH.

Debe evitarse la co-administración de tamoxifeno o terapias que incluyan estrógeno con Anastrozol, ya que esto puede disminuir su acción farmacológica (ver sección 4.5 y 5.1).

Efecto en la densidad mineral ósea
Debido a que anastrozol disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea con un consiguiente posible mayor riesgo de fractura (ver sección 4.8).

A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les debe evaluar su densidad mineral ósea de forma protocolizada, al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis debe iniciarse de modo apropiado y monitorizarse cuidadosamente. El uso de tratamientos específicos, por ejemplo bifosfonatos, puede detener esta pérdida mineral ósea adicional causada por anastrozol en mujeres postmenopáusicas y podría tenerse en cuenta (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática
Anastrozol no se ha investigado en pacientes con cáncer de mama que presentan insuficiencia hepática moderada o grave. En pacientes con insuficiencia hepática, la exposición a anastrozol puede estar aumentada (ver sección 5.2), debiéndose realizar con precaución la administración de anastrozol en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (ver sección 4.2). El tratamiento debe estar basado en una evaluación beneficio-riesgo para la paciente individualmente.

Insuficiencia renal
No se ha investigado anastrozol en pacientes con cáncer de mama que presentan insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia renal grave, la exposición a anastrozol no está aumentada (GFR <30 ml/min, ver sección 5.2), debiéndose realizar con precaución la administración de anastrozol en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Población pediátrica
No se recomienda el uso de anastrozol en niños y adolescentes puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

No se debe administrar anastrozol junto con un tratamiento de hormona de crecimiento a niños varones con deficiencia de dicha hormona. En el ensayo clínico pivotal, no se demostró la eficacia ni se estableció la seguridad (ver sección 5.1). Debido a que anastrozol reduce los niveles de estradiol, anastrozol no debe

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

emplearse junto con un tratamiento de hormona de crecimiento en niñas con deficiencia de dicha hormona. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes.

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anastrozol inhibe los CYPs 1A2, 2C8/9 y 3A4 *in vitro*. Estudios clínicos con antipirina y warfarina mostraron que anastrozol a una dosis de 1 mg no inhibía significativamente el metabolismo de antipirina y R- y S-warfarina, indicando que es improbable que la co-administración de anastrozol con otros medicamentos resulte en interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por enzimas CYP.

Los enzimas que median el metabolismo de anastrozol no han sido identificados. Cimetidina, un inhibidor débil e inespecífico de los enzimas CYP, no afectó a las concentraciones plasmáticas de anastrozol. El efecto de los inhibidores potentes de CYP no se conoce.

Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas con anastrozol que también recibían otros medicamentos prescritos de forma habitual. No hubo interacciones clínicamente significativas con los bifosfonatos (ver sección 5.1).

Debe evitarse la co-administración de tamoxifeno o terapias que incluyan estrógeno con anastrozol, ya que esto puede disminuir su acción farmacológica (ver sección 4.4 y 5.1).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos sobre la utilización de anastrozol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Anastrozol está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3)

Lactancia
No existen datos sobre la utilización de anastrozol durante la lactancia. Anastrozol está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad
No se han estudiado los efectos de anastrozol en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de anastrozol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con anastrozol y se debe tener precaución al conducir o usar máquinas mientras tales síntomas persistan.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas provenientes de ensayos clínicos, estudios postcomercialización o informes espontáneos. Las categorías de frecuencia, a menos que se especifique, se han calculado a partir del número de acontecimientos adversos notificados en un amplio estudio fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable y en tratamiento adyuvante durante 5 años (estudio "Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination" [ATAC]).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación están clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema ("SOC"). Los grupos de frecuencia se definen en base a la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron cefalea, sofocos, náuseas, erupción cutánea, artralgia, rigidez en las articulaciones, artritis y astenia.

Tabla 1 Reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema, y frecuencia

Reacciones adversas por "SOC" y frecuencia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia Hipercolesterolemia
	Poco frecuentes	Hipercalcemia (con o sin un aumento de la hormona paratiroidea)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia Síndrome del Túnel Carpiano* Alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, pérdida y alteración del gusto)
	No conocida	Deterioro de la memoria
Trastornos oculares	No conocida	Ojo seco
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Diarrea Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incrementos en fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa
	Poco frecuentes	Incrementos en gamma-GT y bilirrubina Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuentes	Debilitamiento del cabello (alopecia) Reacciones alérgicas
	Poco frecuentes	Urticaria
	Raras	Eritema multiforme Reacción de tipo anafiláctico Vasculitis cutánea (incluyendo algunas notificaciones de púrpura de Henoch-Schönlein)**
	No conocida	Erupción liquenoide
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los	Muy frecuentes	Artralgia/rigidez en las articulaciones Artritis Osteoporosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

huesos	Frecuentes	Dolor óseo Mialgia
	Poco frecuentes	Dedo en resorte
	No conocida	Tendinitis Rotura del tendón
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Sequedad vaginal Hemorragia vaginal***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia

* Se han notificado acontecimientos de Síndrome del Túnel Carpiano en pacientes que recibían tratamiento con anastrozol en ensayos clínicos en mayor número que en aquellas que recibían tratamiento con tamoxifeno. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar en pacientes con factores de riesgo identificables para el desarrollo de dicha condición.

** Debido a que en el ATAC no se observó vasculitis cutánea ni púrpura de Henoch-Schönlein, la categoría de frecuencia para estos eventos se puede considerar "Rara" (≥ 0,01% a < 0,1) en base al peor valor de la estimación puntual.

*** Se ha comunicado frecuentemente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con anastrozol. Si la hemorragia persiste, se debe considerar una evaluación adicional.

En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de los acontecimientos adversos predefinidos en el estudio ATAC tras una mediana de seguimiento de 68 meses, independientemente de su causa, notificados en pacientes que estaban recibiendo el tratamiento del ensayo y durante un periodo de hasta 14 días después de haber interrumpido dicho tratamiento.

Tabla 2 Acontecimientos adversos predefinidos en el estudio ATAC

Reacciones adversas	**Anastrozol (n = 3092)**	**Tamoxifeno (n = 3094)**
Sofocos	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Dolor/rigidez en las articulaciones	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Cambios de humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náuseas y vómitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturas de columna, cadera o muñeca/de Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas de muñeca/de Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas de columna	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas de cadera	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Hemorragia vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Enfermedad cardiovascular isquémica	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina de pecho	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarto de miocardio	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Enfermedad coronaria	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquemia miocárdica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Flujo vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Cualquier tromboembolismo venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Acontecimientos tromboembólicos venosos profundos, incluyendo EP (embolia pulmonar)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Acontecimientos cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cáncer de endometrio	4 (0,2%)	13 (0,6%)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observaron tasas de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de anastrozol y de tamoxifeno, respectivamente. La tasa de fractura observada para anastrozol es similar al rango notificado para las poblaciones postmenopáusicas de acuerdo con la edad. La incidencia de osteoporosis fue del 10,5 % en pacientes tratadas con anastrozol, y del 7,3 % en pacientes tratadas con tamoxifeno.

No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en las pacientes del ATAC en tratamiento con anastrozol ponen de manifiesto un efecto protector de tamoxifeno, un efecto específico de anastrozol, o ambos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Existe experiencia clínica limitada de sobredosis accidental. En estudios en animales, el anastrozol demostró baja toxicidad aguda.

Se han realizado ensayos clínicos con varias dosis de anastrozol; de hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y de hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de anastrozol que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático.

En el tratamiento de una sobredosis, debe considerarse la posibilidad de que se hayan administrado agentes múltiples. Se puede inducir el vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que anastrozol no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados; inhibidores de la aromatasa.
Código ATC: L02B G03

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Anastrozol es un potente inhibidor de la aromatasa, altamente selectivo y no esteroideo. En mujeres postmenopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión, en los tejidos periféricos, de androstenediona a estrona a través del complejo del enzima aromatasa. Posteriormente, la estrona se convierte en estradiol. Se ha demostrado que la reducción de los niveles circulantes de estradiol produce un efecto beneficioso en mujeres con cáncer de mama.

Empleando un método altamente sensible, anastrozol a una dosis de 1 mg/día originó en mujeres posmenopáusicas una supresión de estradiol superior al 80 %.

Anastrozol no posee actividad progestágenica, androgénica ni estrogénica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis diarias de hasta 10 mg de anastrozol no presentan ningún efecto sobre la secreción de cortisol ni de aldosterona, determinada antes o después del test estándar de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Por lo tanto no se necesitan suplementos de corticoides.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama avanzado

Terapia de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado

Se llevaron a cabo dos ensayos controlados, doble ciego, de diseño similar (Estudio 1033IL/0030 y Estudio 1033IL/0027) para evaluar la eficacia de anastrozol en comparación con tamoxifeno como tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo o receptor hormonal desconocido. Un total de 1.021 pacientes fueron aleatorizadas para recibir 1 mg de anastrozol una vez al día o 20 mg de tamoxifeno una vez al día. En ambos ensayos, los parámetros principales de valoración fueron tiempo hasta la progresión tumoral, tasa de respuesta objetiva del tumor y seguridad.

Para los parámetros principales de valoración, el estudio 1033IL/0030 mostró que anastrozol tenía una ventaja estadísticamente significativa sobre tamoxifeno en lo referente al tiempo hasta la progresión tumoral ("Hazard ratio" (HR) 1,42, Intervalo de Confianza (IC) al 95% [1,11, 1,82], Mediana de tiempo hasta la progresión 11,1 y 5,6 meses para anastrozol y tamoxifeno respectivamente, p=0,006); las tasas de respuesta objetiva del tumor fueron similares para anastrozol y tamoxifeno. El estudio 1033IL/0027 mostró que anastrozol y tamoxifeno tenían tasas de respuesta objetiva del tumor y tiempo hasta la progresión tumoral similares. Los resultados de los parámetros secundarios de valoración avalaron los resultados de los parámetros principales de valoración de eficacia. En ambos grupos de tratamiento hubo muy pocas muertes para extraer conclusiones sobre diferencias en cuanto a supervivencia global.

Terapia de segunda línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado

Se estudió anastrozol en dos ensayos clínicos controlados (Estudio 0004 y Estudio 0005) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado cuya enfermedad progresó tras tratamiento con tamoxifeno, tanto para cáncer de mama avanzado como en estadios iniciales. Se aleatorizaron un total de 764 pacientes para recibir una sola dosis diaria de 1 mg o 10 mg de anastrozol o 40 mg de acetato de megestrol cuatro veces al día. Los parámetros principales de valoración de eficacia fueron el tiempo hasta la progresión y la tasa de respuesta objetiva. También se calcularon la tasa de enfermedad estable prolongada (más de 24 semanas), la tasa de progresión y la supervivencia. En ambos estudios no hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en ninguno de los parámetros de eficacia.

Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo.

En un amplio estudio de Fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable en tratamiento durante 5 años (ver a continuación), el anastrozol fue estadísticamente superior a tamoxifeno en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. En la población con receptor hormonal positivo (definida prospectivamente), el beneficio observado para la supervivencia libre de enfermedad con anastrozol frente a tamoxifeno fue mayor.

Tabla 3 Resumen de los parámetros de valoración del ensayo ATAC: análisis tras finalizar los 5 años de tratamiento

Parámetros de valoración de la eficacia	**Número de acontecimientos (frecuencia)**			
	Población con intención de tratar		**Estado del tumor receptor hormonal positivo**	
	Anastrozol (N=3.125)	**Tamoxifeno (N=3.116)**	**Anastrozol (N=2.618)**	**Tamoxifeno (N=2.598)**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 3 Resumen de los parámetros de valoración del ensayo ATAC: análisis tras finalizar los 5 años de tratamiento

Parámetros de valoración de la eficacia	**Número de acontecimientos (frecuencia)**			
	Población con intención de tratar		**Estado del tumor receptor hormonal positivo**	
	Anastrozol (N=3.125)	**Tamoxifeno (N=3.116)**	**Anastrozol (N=2.618)**	**Tamoxifeno (N=2.598)**
Supervivencia libre de enfermedad[a]	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
"Hazard ratio"	0,87		0,83	
IC al 95% bilateral	0,78 a 0,97		0,73 a 0,94	
Valor p	0,0127		0,0049	
Supervivencia libre de enfermedad distante[b]	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
"Hazard ratio"	0,94		0,93	
IC al 95% bilateral	0,83 a 1,06		0,80 a 1,07	
Valor p	0,2850		0,2838	
Tiempo hasta la recurrencia[c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
"Hazard ratio"	0,79		0,74	
IC al 95% bilateral	0,70 a 0,90		0,64 a 0,87	
Valor p	0,0005		0,0002	
Tiempo hasta la recurrencia distante[d]	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
"Hazard ratio"	0,86		0,84	
IC al 95% bilateral	0,74 a 0,99		0,70 a 1,00	
Valor p	0,0427		0,0559	
Cáncer de mama contralateral primario	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
"Odds ratio"	0,59		0,47	
IC al 95% bilateral	0,39 a 0,89		0,30 a 0,76	
Valor p	0,0131		0,0018	
Supervivencia global[e]	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
"Hazard ratio"	0,97		0,97	
IC al 95% bilateral	0,85 a 1,12		0,83 a 1,14	
Valor p	0,7142		0,7339	

a La supervivencia libre de enfermedad incluye todas las recurrencias y se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, cáncer de mama contralateral de nueva aparición, recurrencia distante o fallecimiento (por cualquier causa).
b La supervivencia libre de enfermedad distante se define como la primera aparición de recurrencia distante o fallecimiento (por cualquier causa).
c El tiempo hasta la recurrencia se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, cáncer de mama contralateral de nueva aparición, recurrencia distante o fallecimiento debido al cáncer de mama.
d El tiempo hasta la recurrencia distante se define como la primera aparición de la recurrencia distante o fallecimiento debido al cáncer de mama.
e Número de pacientes fallecidas (%).

La combinación de anastrozol y tamoxifeno no demostró ningún beneficio de eficacia en comparación con tamoxifeno en el total de pacientes, ni tampoco en la población con receptor hormonal positivo. Este brazo de tratamiento fue retirado del estudio.

Con un seguimiento actualizado a una mediana de 10 años, la comparación a largo plazo de los efectos del tratamiento con anastrozol en relación a tamoxifeno, fue consistente con análisis previos.

<u>Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo que han recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un ensayo Fase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG 8]) realizado en 2.579 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales y receptor hormonal positivo, que habían sido sometidas a cirugía con o sin radioterapia y sin quimioterapia (ver a continuación), el cambio de tratamiento a anastrozol tras 2 años de terapia adyuvante con tamoxifeno, mostró ser estadísticamente superior en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la continuación del tratamiento con tamoxifeno, tras una mediana de seguimiento de 24 meses.

Tabla 4 Parámetros de valoración del ensayo ABCSG 8 y resumen de los resultados sin radioterapia ni quimioterapia (ver a continuación)

Parámetros de valoración de la eficacia	**Número de acontecimientos (frecuencia)**	
	Anastrozol (N=1.297)	**Tamoxifeno (N=1.282)**
Supervivencia libre de enfermedad	65 (5,0)	93 (7,3)
"Hazard ratio"	0,67	
IC al 95% bilateral	0,49 a 0,92	
Valor p	0,014	
Tiempo hasta cualquier recurrencia	36 (2,8)	66 (5,1)
"Hazard ratio"	0,53	
IC al 95% bilateral	0,35 a 0,79	
Valor p	0,002	
Tiempo hasta la recurrencia distante	22 (1,7)	41 (3,2)
"Hazard ratio"	0,52	
IC al 95% bilateral	0,31 a 0,88	
Valor p	0,015	
Nuevo cáncer de mama contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
"Odds ratio"	0,46	
IC al 95% bilateral	0,19 a 1,13	
Valor p	0,090	
Supervivencia global	43 (3,3)	45 (3,5)
"Hazard ratio"	0,96	
IC al 95% bilateral	0,63 a 1,46	
Valor p	0,840	

Dos ensayos similares adicionales (GABG/ARNO 95 e ITA), en uno de los cuales las pacientes fueron sometidas a cirugía y recibieron quimioterapia, así como un análisis combinado del ABCSG 8 y GABG/ARNO 95, avalaron estos resultados.

En estos tres estudios, el perfil de seguridad de anastrozol fue consistente con el perfil de seguridad conocido y establecido en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales con receptor hormonal positivo.

Densidad Mineral Ósea (DMO)

En el estudio fase III/IV ("Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate" [SABRE]), 234 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales y receptor hormonal positivo que iban a recibir tratamiento con 1 mg de anastrozol al día se dividieron de acuerdo a su riesgo existente de fractura por fragilidad, en grupos de riesgo bajo, moderado y alto. El parámetro de eficacia principal fue el análisis de la densidad de masa ósea de la columna lumbar empleando escáner DEXA. Todas las pacientes recibieron tratamiento con vitamina D y calcio. Las pacientes del grupo de riesgo bajo recibieron sólo anastrozol (N=42), las del grupo de riesgo moderado fueron aleatorizadas a anastrozol y 35 mg de risedronato una vez a la semana (N=77) o a anastrozol y placebo (N=77) y las del grupo de riesgo alto recibieron anastrozol y 35 mg de risedronato una vez a la semana (N=38). El parámetro de valoración principal fue el cambio a los 12 meses en la densidad de masa ósea de la columna lumbar con respecto a la situación inicial.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El análisis principal a 12 meses ha mostrado que las pacientes que ya estaban en riesgo moderado a alto de fractura por fragilidad no presentaban un descenso en su densidad de masa ósea (evaluado mediante densidad mineral ósea de columna lumbar empleando escáner DEXA) cuando se trataron empleando 1 mg de anastrozol al día en combinación con 35 mg de risedronato una vez a la semana. Adicionalmente, se observó un descenso en la DMO que no fue estadísticamente significativo en el grupo de riesgo bajo en tratamiento con 1 mg de anastrozol al día solo. Estos hallazgos se vieron reflejados en la variable secundaria de eficacia de cambio en la DMO total de cadera a los 12 meses con respecto a la situación inicial.

Este estudio proporciona evidencia de que el uso de bifosfonatos podría ser considerado en el tratamiento de una posible pérdida mineral ósea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales que van a recibir tratamiento con anastrozol.

Población pediátrica

Anastrozol no está indicado para uso en niños y adolescentes. No se ha establecido la eficacia en las poblaciones pediátricas estudiadas (ver a continuación). El número de niños tratados fue demasiado limitado para extraer conclusiones fiables en términos de seguridad. No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales a largo plazo del tratamiento con anastrozol en niños y adolescentes (ver también sección 5.3).

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con anastrozol en uno o varios subgrupos de población pediátrica con talla baja debido a deficiencia de hormona de crecimiento (GHD), testotoxicosis, ginecomastia, y síndrome de McCune-Albright (ver sección 4.2).

Talla baja debida a deficiencia de hormona de crecimiento (GDH)

Durante un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico se evaluaron 52 varones púberes (de entre 11 y 16 años, ambos inclusive) con GHD que fueron tratados durante 12 a 36 meses con 1 mg al día de anastrozol o placebo en combinación con hormona de crecimiento. Sólo 14 de estos sujetos completaron los 36 meses de tratamiento con anastrozol.

No se ha observado una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en los parámetros relacionados con el crecimiento tales como la predicción de talla adulta, talla, SDS ("Standard Deviation Score") de la talla y velocidad de crecimiento. Los datos finales de talla no estaban disponibles. A pesar de que el número de niños tratados fue demasiado escaso para extraer conclusiones de seguridad fiables, se observó un aumento de la tasa de fracturas y una tendencia hacia una reducción en la densidad mineral ósea en el brazo tratado con anastrozol respecto a placebo.

Testotoxicosis

En un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico se evaluaron 14 pacientes varones (de entre 2 y 9 años) con pubertad precoz familiar masculina, también conocida como testotoxicosis, que fueron tratados con una combinación de anastrozol y bicalutamida. El objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad de este régimen de combinación durante 12 meses. Trece de los 14 pacientes incluidos completaron los 12 meses de tratamiento combinado (en uno de los pacientes no se pudo finalizar el seguimiento). No se observó una diferencia significativa en la tasa de crecimiento después de 12 meses de tratamiento, con respecto a la tasa de crecimiento en los 6 meses anteriores al inicio del estudio.

Estudios en pacientes con ginecomastia

El ensayo 0006 era un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, en 82 varones púberes (de edades entre 11-18 años ambas inclusive) con ginecomastia de más de 12 meses de duración en tratamiento con 1 mg de anastrozol al día o placebo diariamente, durante un periodo de hasta 6 meses. Tras los 6 meses de tratamiento, no se observó una diferencia significativa en el número de pacientes que presentaron una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

reducción del 50% o mayor en el volumen total de la mama entre el grupo en tratamiento con 1 mg de anastrozol y el grupo placebo.

El ensayo 0001 era un estudio abierto, de farmacocinética de dosis múltiples de 1 mg de anastrozol al día en 36 varones púberes con ginecomastia de menos de 12 meses de duración. Los objetivos secundarios fueron evaluar la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% en el volumen calculado de ginecomastia de ambas mamas combinadas entre el día 1 y tras 6 meses de tratamiento, así como evaluar la tolerabilidad y la seguridad de los pacientes. Tras 6 meses, se observó una reducción de un 50% o superior del volumen total mamario en el 56% (20/36) de estos varones.

Estudio de síndrome de McCune-Albright

El ensayo 0046 era un estudio internacional, multicéntrico, abierto y exploratorio de anastrozol en 28 niñas (de 2 a ≤ 10 años de edad) con el síndrome de McCune-Albright (MAS). El objetivo principal era evaluar la seguridad y eficacia de 1 mg de anastrozol al día en pacientes con MAS. La eficacia del tratamiento se basó en la proporción de pacientes que cumplían con los criterios establecidos en relación a hemorragia vaginal, edad ósea y velocidad de crecimiento.

No se observaron cambios estadísticamente significativos en la frecuencia de los días de hemorragia vaginal durante el tratamiento. No se produjeron cambios clínicamente significativos en el estadio Tanner, en el volumen ovárico medio, o en el volumen uterino medio. Con el tratamiento, no se observaron cambios estadísticamente significativos en la tasa de incremento de edad ósea en comparación con la tasa inicial basal. La velocidad de crecimiento (en cm/año) se redujo significativamente ($p<0,05$) desde antes del tratamiento, mes 0, hasta el mes 12 y desde antes del tratamiento, hasta los segundos 6 meses (mes 7 a mes 12).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de anastrozol es rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente dentro de las 2 horas siguientes a su administración (en ayunas). Los alimentos disminuyen ligeramente la tasa, pero no la extensión de la absorción. No se espera que este ligero cambio en la tasa de absorción origine un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario durante el tratamiento con comprimidos de anastrozol una vez al día. Aproximadamente el 90-95% de las concentraciones plasmáticas de anastrozol en estado estacionario se obtienen después de 7 dosis diarias y la acumulación es de 3 a 4 veces. No existe evidencia de que los parámetros farmacocinéticos de anastrozol sean dependientes del tiempo o de la dosis.

La farmacocinética de anastrozol es independiente de la edad en mujeres postmenopáusicas.

Distribución

Solamente el 40% de anastrozol se une a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

Anastrozol se elimina lentamente con una semivida de eliminación plasmática de 40 a 50 horas. Anastrozol es ampliamente metabolizado en mujeres postmenopáusicas, excretándose inalterado en orina menos del 10% de la dosis durante las 72 horas después de su administración. El metabolismo de anastrozol se produce por N-desalquilación, hidroxilación y glucuronidación. Los metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Triazol, el metabolito principal en plasma, no inhibe la aromatasa.

Insuficiencia renal o hepática

El aclaramiento aparente (CL/F) de anastrozol, tras la administración por vía oral, fue aproximadamente un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

30% más bajo en voluntarios con cirrosis hepática estable que en los correspondientes controles (Estudio 1033IL/0014). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de anastrozol en voluntarios con cirrosis hepática estaban dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales en otros ensayos. Las concentraciones plasmáticas de anastrozol observadas durante ensayos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia hepática estaban dentro del rango de concentraciones plasmáticas de este fármaco observada en pacientes sin insuficiencia hepática.

En el Estudio 1033IL/0018, el aclaramiento aparente (CL/F) de anastrozol tras la administración oral, no se alteró en voluntarios con insuficiencia renal grave (GFR <30 ml/min), siendo coherente con el hecho de que anastrozol es eliminado principalmente por metabolismo. Las concentraciones plasmáticas de anastrozol observadas en los ensayos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal, estaban dentro del rango de concentraciones plasmáticas de este fármaco observada en pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal grave, la administración de anastrozol se debe realizar con precaución (ver sección 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

En varones que presentan ginecomastia puberal (10-17 años), anastrozol se absorbió rápidamente, se distribuyó ampliamente, y se eliminó de forma lenta con una semivida de aproximadamente 2 días. El aclaramiento de anastrozol fue menor en niñas (3-10 años) que en los varones de mayor edad y la exposición fue superior. En niñas, anastrozol fue ampliamente distribuido y lentamente eliminado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción en la población indicada.

Toxicidad aguda
En los estudios en animales se observó toxicidad sólo a altas dosis. En los estudios de toxicidad aguda en roedores, la dosis letal media de anastrozol fue superior a 100 mg/kg/día por vía oral y a 50 mg/kg/día por vía intraperitoneal. En un estudio de toxicidad aguda oral en perros, la dosis letal media fue superior a 45 mg/kg/día.

Toxicidad crónica
En los estudios en animales se observaron efectos adversos sólo a altas dosis Los estudios de toxicidad a dosis múltiples se realizaron en ratas y perros. En los estudios de toxicidad no fueron establecidos los niveles de no efecto de anastrozol, pero los efectos observados a dosis baja (1 mg/kg/día) y a dosis media (3 mg/kg/día, en perro; 5 mg/kg/día, en rata) se relacionaron con las propiedades farmacológicas o de inducción enzimática de anastrozol y no estuvieron acompañados por cambios tóxicos o degenerativos significativos.

Mutagenicidad
Estudios de toxicología genética con anastrozol muestran que no es mutagénico ni clastogénico.

Toxicología reproductora
En un estudio de fertilidad, se administraron por vía oral a ratas macho en fase de destete 50 ó 400 mg/l de anastrozol en su agua de bebida durante 10 semanas. Los valores de concentraciones plasmáticas medias fueron 44,4 (± 14,7) ng/ml y 165 (± 90) ng/ml respectivamente. Los índices de apareamiento se vieron afectados adversamente en ambos grupos de dosis, pero únicamente se estableció de forma evidente una reducción en la fertilidad para la dosis de 400 mg/l. La reducción fue transitoria, ya que todos los parámetros de apareamiento y fertilidad fueron similares a los valores en el grupo de control tras un periodo de recuperación de 9 semanas libre de tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración oral de anastrozol a ratas hembra ocasionó una alta incidencia de infertilidad y un incremento en la pérdida de preimplantación, a dosis de 1 mg/kg/día y 0,02 mg/kg/día respectivamente. Estos efectos se produjeron a dosis clínicamente relevantes, por lo que no se puede excluir un efecto en el hombre. Dichos efectos estaban relacionados con la farmacología del compuesto y desaparecieron completamente después de un periodo de retirada del producto de 5 semanas.

La administración oral de anastrozol a ratas y conejos hembra gestantes no causó efectos teratogénicos a dosis de hasta 1,0 y 0,2 mg/kg/día, respectivamente. Los efectos observados (aumento en el tamaño placentario de ratas y fracaso de la gestación en conejos hembra) estaban relacionados con la acción farmacológica del compuesto.

La supervivencia de las camadas de ratas tratadas con anastrozol a dosis de 0,02 mg/kg/día y superiores (desde el día 17 de la gestación hasta el día 22 después del parto) estuvo comprometida. Estos efectos estaban relacionados con los efectos farmacológicos del compuesto sobre el parto. No existieron efectos adversos en el comportamiento ni en la capacidad reproductora de la primera descendencia atribuibles al tratamiento materno con anastrozol.

Carcinogenicidad
Un estudio de oncogenicidad a 2 años en rata originó un incremento en la incidencia de neoplasias hepáticas y pólipos uterinos del estroma en hembras y de adenomas del tiroides en machos sólo a dosis altas (25 mg/kg/día). Estos cambios se presentaron a una dosis que representa 100 veces la exposición obtenida con las dosis terapéuticas humanas, y no se consideran clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con anastrozol.

Un estudio de oncogenicidad a 2 años en ratón originó la inducción de tumores benignos de ovario y una alteración en la incidencia de neoplasias linforeticulares (menos sarcomas histiocíticos en hembras y más muertes como resultado de linfomas). Estos cambios se consideran efectos específicos de la inhibición de la aromatasa en ratón y no son clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con anastrozol.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo
Lactosa monohidrato.
Carboximetil almidón sódico (tipo A) de patata.
Povidona (K31) (E1201).
Estearato de magnesio (E572).

Recubrimiento
Macrogol 400.
Hipromelosa (E464).
Dióxido de titanio (E171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

48 meses.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches que contienen blísteres de PVC/PE/PVDC/aluminio de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 300 comprimidos y envases hospitalarios (PVC/PE/PVDC/aluminio) que contienen 28, 50, 84, 98 300 o 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69554

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/enero/2008
Fecha de la última renovación: 30/septiembre/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) https://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios