

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anastrozol Accord 1mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 1mg de Anastrozol.

Excipiente con efecto conocido: Lactosa monohidrato 95,250 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Los comprimidos de Anastrozol Accord son redondos, de color blanco a blanquecino, biconvexos, recubiertos, marcados con “AHP” en una cara y lisos por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Anastrozol Accord está indicado para el:

- Tratamiento de 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 Accord para adultos incluyendo pacientes de edad avanzada es un 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 Accord en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.4 y 5.1).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la administración de Anastrozol Accord debe realizarse con precaución (ver sección 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.4).

#### Forma de administración

Anastrozol Accord debe tomarse por vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

Anastrozol está contraindicado en:

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con hipersensibilidades conocida a Anastrozol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### General

Anastrozol no debe emplearse en mujeres premenopáusicas. La menopausia debe ser definida bioquímicamente (hormona luteinizante [LH], hormona folículoestimulante [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 bisfosfonatos, 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 los niños y adolescentes ya que no se ha establecido la eficacia o la seguridad del mismo en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

No se debe administrar anastrozol junto con un tratamiento de hormona del 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). Anastrozol no debe emplearse junto con un tratamiento de hormona del crecimiento en niñas con deficiencia de dicha hormona, ya que anastrozol reduce los niveles de estradiol. Los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes no están disponibles.

#### Hipersensibilidad a la lactosa

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

#### Contenido de 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 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. Sin embargo, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con Anastrozol y debe tener precaución al conducir o usar máquinas mientras persistan tales síntomas.

#### 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 “Anastrozole, 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). 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 en

		la hormona paratiroidea)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	Frecuentes	Somnolencia Síndrome del túnel carpiano* Molestias sensoriales (incluyendo parestesia, pérdida del gusto y alteraciones del gusto)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Depresión
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Nausea
	Frecuentes	Diarrea Vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumentos en la fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa
	Poco frecuentes	Aumento en la Gamma-GT y bilirrubina Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Adelgazamiento del cabello (alopecia) Reacciones alérgicas
	Poco frecuentes	Urticaria
	Raras	Eritema multiforme Reacción anafilactoide Vasculitis cutánea (incluyendo casos de purpura de Henoch-Schönlein)**
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia/rigidez en las articulaciones Artritis Osteoporosis
	Frecuentes	Dolor óseo Mialgia
	Poco frecuentes	Dedo en gatillo
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Sequedad vaginal Sangrado vaginal ***
Trastornos generales y 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” ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) en base al peor valor de la estimación puntual.

\*\*\*Se ha notificado 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**

<b>Acontecimientos adversos</b>	<b>Anastrozol (N=3.092)</b>	<b>Tamoxifeno (N=3.094)</b>
Acaloramiento	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Dolor/tiesura de coyunturas	1.100 (35,6%)	911 (29,4%)
Cambios de humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náusea y vómitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturas de columna vertebral, cadera o muñecas/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas Colles/de muñeca	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas de columna vertebral	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas de cadera	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Sangrado 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%)
Trastorno de arteria coronaria	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquemia de miocardio	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Descarga vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Cualquier episodio tromboembólico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Episodios tromboembólico venosos profundos, incluso EP (embolia pulmonar)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Episodios cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cáncer de endometrio	4 (0,2%)	13 (0,6%)

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 de 10.5% en pacientes tratadas con Anastrozol y de 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.

#### **Comunicación de efectos adversos:**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 4.9. Sobredosis

Existe una experiencia clínica limitada de sobredosificación accidental. En estudios de animales, Anastrozol demostró una toxicidad aguda baja. Se han realizado pruebas clínicas con varias dosis de Anastrozol de hasta 60mg administrados en una dosis única a hombres sanos voluntarios y de hasta 10mg administrados diariamente a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y estas dosis fueron toleradas. No se ha establecido una dosis única de Anastrozol que provoque síntomas de riesgo de muerte. No existe antídoto específico en caso de sobredosificación. El tratamiento debe ser sintomático.

Al tratar una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que se han tomado múltiples agentes. Si el paciente está alerta, pueden inducirse vómitos. Diálisis puede ayudar porque Anastrozol no es altamente ligado a una proteína. Se recomienda brindar atención y apoyo general al paciente, incluyendo un control frecuente de signos vitales y una observación aguda.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: inhibidores enzimáticos  
Código ATC: L02B G03

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El anastrozol es un potente inhibidor de la aromatasas, altamente selectivo y no esteroideo. En mujeres postmenopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión de androstendiona a estrona a través del complejo de la enzima aromatasas en los tejidos periféricos; 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, en mujeres postmenopáusicas, el anastrozol a una dosis de 1 mg/día originó una supresión de estradiol superior al 80%.

Anastrozol no tiene actividad progestogénica, androgénica o estrogénica.

Dosis diarias de hasta 10 mg de Anastrozol no tienen ningún efecto sobre la secreción de cortisol o de aldosterona, medida antes o después del test estándar de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica ACTH ordinaria. 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 estudio de fase III amplia realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable, tratado durante 5 años (ver a continuación), Anastrozol demostró ser estadísticamente superior a tamoxifeno en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. En la población prospectivamente definida como con receptor hormonal positivo, el beneficio observado para la supervivencia libre de enfermedad con anastrozol frente a tamoxifeno fue aún de mayor magnitud.

**Tabla 3 ATAC resumen de punto final: 5 años de tratamiento, finalización de análisis**

Puntos finales de eficacia	Número de episodios (frecuencia)			
	Población con Intención de Tratar		Estado de tumor con receptores hormonales positivos	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifeno (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifeno (N=2598)
<b>Supervivencia libre de enfermedad<sup>a</sup></b>	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Riesgo relativo	0.87		0.83	
<b>2 caras IC del 95%</b>	0.78 a 0.97		0.73 a 0.94	
p-valor	0.0127		0.0049	



<b>Supervivencia libre de enfermedad distante<sup>b</sup></b>	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Riesgo relativo	0.94		0.93	
	0.83 a 1.06		0.80 a 1.07	
p-valor	0.2850		0.2838	
<b>Tiempo de recurrencia<sup>c</sup></b>	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Riesgo relativo	0.79		0.74	
	0.70 a 0.90		0.64 a 0.87	
p-valor	0.0005		0.0002	
<b>Tiempo de recurrencia distante<sup>d</sup></b>	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Riesgo relativo	0.86		0.84	
	0.74 a 0.99		0.70 a 1.00	
p-valor	0.0427		0.0559	
<b>Primario de mama contralateral</b>	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Oportunidad relativa	0.59		0.47	
	0.39 a 0.89		0.30 a 0.76	
p-valor	0.0131		0.0018	
<b>Supervivencia global<sup>e</sup></b>	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Riesgo relativo	0.97		0.97	
	0.85 a 1.12		0.83 a 1.14	
p-valor	0.7142		0.7339	

<sup>a</sup> La supervivencia libre de enfermedad incluye todos los episodios recurrentes y se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, nuevo cáncer de mama contralateral, recurrencia distante o muerte (por cualquier motivo)..

<sup>b</sup> La supervivencia libre de enfermedad distante se define como la primera aparición de recurrencia distante o muerte (por cualquier motivo).

<sup>c</sup> Tiempo de recurrencia se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, nuevo cáncer de mama contralateral, recurrencia distante o muerte a causa de cáncer de mama.

<sup>d</sup> El tiempo de recurrencia distante se define como la primera aparición de recurrencia distante o muerte por cáncer de mama..

<sup>e</sup> Número (%) de pacientes que han fallecido

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.

*Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo que han recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno.*

En un ensayo de fase III (“Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group” [ABCSG] 8) realizado en 2.579 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales con receptor hormonal positivo, que habían sido sometidas a cirugía con o sin radioterapia y sin quimioterapia (ver más adelante), el cambio por Anastrozol después de 2 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno fue estadísticamente superior en el período de supervivencia libre de enfermedad en comparación con la continuación del tratamiento con tamoxifeno, después de un seguimiento medio de 24 meses.

**Tabla 4 ABCSG 8 de prueba de punto final y resumen de resultados**

Parámetros de valoración de la eficacia	Número de episodios (frecuencia)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifeno (N=1282)
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>	65 (5.0)	93 (7.3)
Riesgo relativo	0.67	
IC 95% bilateral	0.49 a 0.92	
p-valor	0.014	
<b>Tiempo hasta cualquier recurrencia</b>	36 (2.8)	66 (5.1)
Riesgo relativo	0.53	
IC 95% bilateral	0.35 a 0.79	
p-valor	0.002	
<b>Tiempo hasta la recurrencia distante</b>	22 (1.7)	41 (3.2)
Riesgo relativo	0.52	
IC 95% bilateral	0.31 a 0.88	
p-valor	0.015	
<b>Nuevo cáncer de mama contralateral</b>	7 (0.5)	15 (1.2)
Oportunidad relativa	0.46	
IC 95% bilateral	0.19 a 1.13	
p-valor	0.090	
<b>Supevivencia global</b>	43 (3.3)	45 (3.5)
Riesgo relativo	0.96	
IC 95% bilateral	0.63 a 1.46	
p-valor	0.840	

Otros dos ensayos similares (GABG / ARNO 95 y ITA), en uno de los cuales los pacientes habían recibido cirugía y quimioterapia, así como un análisis combinado de ABCSG 8 y GABG / ARNO 95, confirmaron estos resultados

El perfil de seguridad de Anastrozol en estos 3 estudios es coherente con el conocido perfil de seguridad establecido en las mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos del cáncer de mama precoz.

#### 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 al día de Anastrozol 1 mg se dividieron de acuerdo a su riesgo existente de fractura por fragilidad, en grupos de riesgo reducido, moderado y elevado. 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 reducido recibieron sólo Anastrozol 1 mg (N=42), las del grupo de riesgo moderado fueron aleatorizadas a Anastrozol 1 mg y risedronato 35 mg una vez a la semana (N=77) o a Anastrozol 1 mg y placebo (N=77) y las del grupo de riesgo elevado recibieron Anastrozol 1 mg y risedronato 35 mg una vez a la semana (N=38). El parámetro de valoración principal fue el cambio en la densidad de masa ósea de la columna lumbar desde la situación inicial a los 12 meses.

El análisis principal a 12 meses ha mostrado que las pacientes que ya estaban en riesgo moderado a elevado 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 al día de Anastrozol 1 mg en combinación con risedronato 35 mg una vez a la semana.

Adicionalmente, se observó un descenso en la DMO que no fue estadísticamente significativo en el grupo de riesgo reducido en tratamiento con 1 mg al día de Anastrozol 1 mg sólo. Estos hallazgos se vieron reflejados en la variable secundaria de eficacia de cambio en la DMO total de cadera desde la situación inicial a los 12 meses.

Este estudio proporciona evidencia de que el uso de bisfosfonatos 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 1 mg.

### 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 1 mg en uno o varios subgrupos de población pediátrica de baja estatura debida a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), testotoxicosis, ginecomastia, y Síndrome de McCune-Albright (ver sección 4.2).

### *Baja estatura debida a deficiencia de la hormona del crecimiento*

Durante un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico se evaluaron 52 varones adolescentes (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 del crecimiento. Sólo 14 de estos varones en tratamiento con anastrozol completaron los 36 meses de terapia.

No se ha observado una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en los parámetros relacionados con el crecimiento tales como la altura pronosticada para la edad adulta, altura, SDS de altura y velocidad de crecimiento. Los datos finales de altura 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*

Durante un ensayo abierto, no comparativo, multicéntrico se evaluaron 14 pacientes varones (de entre 2 y 9 años) con pubertad precoz familiar limitada a varones, también conocida como testotoxicosis, que fueron tratados con una combinación de Anastrozol 1 mg 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 ensayo.

#### *Estudios de ginecomastia*

El ensayo 0006 era un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, en 82 varones adolescentes (de edades entre 11-18 años ambas inclusive) con ginecomastia de más de 12 meses de duración en tratamiento con 1 mg al día de Anastrozol 1 mg 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 reducción del 50% o más en el volumen total de la mama entre el grupo en tratamiento con anastrozol 1 mg y el grupo con placebo.

El ensayo 0001 era un estudio abierto, de farmacocinética de dosis múltiples de 1 mg al día de Anastrozol 1 mg en 36 varones adolescentes con ginecomastia de menos de 12 meses de duración. Los objetivos secundarios fueron evaluar la proporción de pacientes con reducciones desde la situación inicial en el volumen calculado de ginecomastia de ambas mamas de al menos el 50% entre el día 1 y tras 6 meses de tratamiento del estudio, y la tolerabilidad y seguridad del paciente. 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 1 mg en 28 niñas (de 2 a  $\leq 10$  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 del estudio se basó en la proporción de pacientes que cumplieran 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. La tasa de crecimiento (en cm/año) se redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) desde antes del tratamiento, a lo largo del mes 0 y 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). El anastrozol se elimina lentamente con una vida media de eliminación plasmática de 40 a 50 horas. 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 de equilibrio durante el tratamiento diario con un comprimido de anastrozol. Aproximadamente el 90-95% de las concentraciones plasmáticas de anastrozol en estado de equilibrio 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 de 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. El anastrozol es ampliamente metabolizado en mujeres postmenopáusicas, excretándose inalterado menos del 10% de la dosis en orina durante las 72 horas después de su administración. El metabolismo de anastrozol se produce por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación, excretándose los metabolitos principalmente por vía renal. El metabolito principal en plasma, Triazol, no inhibe la aromatasa.

#### Insuficiencia renal o hepática

El aclaramiento aparente (CL/F) de anastrozol, tras la administración por vía oral, fue aproximadamente un 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 el perro, la dosis letal media fue superior a 45 mg/kg/día.

#### Toxicidad crónica:

En los estudios en animales se observó toxicidad 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 significativos tóxicos o degenerativos.

#### Mutagenicidad

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

#### Toxicología reproductiva:

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 ( $\pm$  14,7) ng/ml y 165 ( $\pm$  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 observados en el grupo de control tras un periodo de recuperación de 9 semanas libre de tratamiento.

La administración oral de Anastrozol a ratas hembra produce una alta incidencia de infertilidad en 1 mg / kg / día y el aumento de pre-implantación a pérdida de 0,02 mg / kg / día. Estos efectos se observaron a dosis clínicamente relevantes. Un efecto en el hombre no puede descartarse. Estos efectos están relacionados con la farmacología del compuesto y se han invertido completamente después de 5 semanas de la retirada del compuesto

La administración oral de anastrozol a ratas y conejos hembras preñadas 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 preñez 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 (a partir del día 17 de preñez 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 actividad reproductiva de la primera descendencia atribuibles al tratamiento materno con anastrozol.

#### Carcinogenicidad

Un estudio de dos años de oncogénico en ratas dio lugar a un aumento en la incidencia de tumores hepáticos y del estroma uterino en las mujeres pólipos y adenomas tiroideos en los hombres a la dosis alta (25 mg / kg / día). Estos cambios se produjeron en una dosis, lo que representa una exposición 100 veces

mayor que la que se produce a dosis terapéuticas, y no se consideran clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con Anastrozol

Un estudio de dos años de oncogénico en ratones dio como resultado la inducción de tumores ováricos benignos y una perturbación en la incidencia de tumores linforeticular (menos sarcomas histiocíticos en las hembras y más muertes como resultado de los linfomas). Estos cambios se consideran efectos de inhibición de la aromatasa específicos en ratones y no clínicamente relevante para el tratamiento de pacientes con Anastrozol.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **Anastrozol Accord 1mg comprimidos recubiertos con película EFG**

##### **Núcleo del comprimido:**

Lactosa monohidrato

Povidona K-30

Almidón glicolato sódico (Tipo A)

Estearato de magnesio

##### **Recubrimiento:**

Hipromelosa E-5

Macrogol 300

Dióxido de Titanio E171

### **6.2. Incompatibilidades**

No corresponde.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tiras blíster de PVC/PVDC/aluminio.

Anastrozol Accord está envasado en envases blíster de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 300 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.



## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare, S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6ª planta  
08039 Barcelona

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

70.472

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

Abril 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2021