

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Anastrozol Aristo 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de anastrozol.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 91.00 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Anastrozol Aristo 1 mg comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, blanco a blanquecino, redondo y biconvexo

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 cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento adyuvante de cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo, en mujeres postmenopáusicas 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 población 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 en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 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 debe realizarse con precaución (ver sección 4.4 y 5.2)

Insuficiencia hepática:

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

Forma de administración

Vía oral

4.3. Contraindicaciones

Anastrozol está contraindicado en:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con hipersensibilidad 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 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, este medicamento no debe 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.

Hipersensibilidad a la lactosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anastrozol inhibe los CYPs 1^a2, 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 bisfosfatos (ver sección 5.1).

Debe evitarse la co-administración de tamoxifeno o terapias que incluyan estrógenos 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 reproductiva (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.

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, Tomoxifen, solo o en combinación [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 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) 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.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
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)
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 anafiláctica Vasculitis cutánea (incluyendo algunas notificaciones de púrpura de Henoch-Schönlein)**
	Desconocida	Síndrome de Stevens-Johnson** Angioedema**
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia /rigidez de las articulaciones Artritis Osteoporosis
	Frecuentes	Dolor óseo Mialgia
	Poco frecuentes	Dedo en resorte
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” ($\geq 0.01\%$ and $< 0.1\%$) 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 después del cambio del tratamiento hormonal ya existente al tratamiento con anastrozol. Si persiste la hemorragia, debe considerarse una evaluación adicional.

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de los acontecimientos adversos predefinidos en el estudio ATAC tras una mediana de seguimiento de 68 meses, independientemente de la causalidad, notificados en los pacientes que recibían la terapia del ensayo, y durante un periodo de hasta 14 días después de la finalización del tratamiento del ensayo.

Reacciones adversos	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifeno (N=3094)
Sofocos	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Dolor/rigidez articular	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Alteraciones del estado de ánimo	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 y 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 de miocardio	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Flujo vaginal	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Cualquier tromboembolismo venoso	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Tromboembolismo venoso profundo, 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%)

Las fracturas se produjeron con una tasa de 22 por 1.000 pacientes-año y de 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de anastrozol y tamoxifeno, respectivamente, tras un periodo de seguimiento medio de 68 meses. La tasa de fracturas observada con anastrozol es similar al rango comunicado para poblaciones de mujeres postmenopáusicas de la misma edad. No se ha determinado si las tasas de fracturas y osteoporosis observadas en las pacientes del estudio ATAC tratadas con anastrozol refleja un efecto protector del tamoxifeno, un efecto específico del anastrozol, o ambos.

La incidencia de osteoporosis fue del 10,5% en las pacientes tratadas con anastrozol y del 7,3% en las pacientes tratadas con tamoxifeno.

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 www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La experiencia clínica de sobredosis accidental es limitada. En estudios animales, el anastrozol demostró una toxicidad aguda baja. Se han realizado ensayos clínicos con diversas dosis de anastrozol, de hasta 60 mg en dosis única, administrada a varones voluntarios sanos, y de hasta 10 mg diarios administrados 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 vital. 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 múltiples agentes. Si el paciente se mantiene consciente se recomienda la inducción del vómito. La diálisis puede ser útil para la eliminación del medicamento que ya se haya absorbido, puesto que el anastrozol no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas las medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores enzimáticos. 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, se produce estradiol principalmente mediante la conversión de androstenediona en estrona mediante el complejo enzimático de la aromatasa en tejidos periféricos. La estrona se convierte posteriormente en estradiol. Se ha demostrado que la reducción de los niveles de estradiol circulantes produce un efecto beneficioso en mujeres con cáncer de mama. Una dosis diaria de 1 mg de anastrozol produjo en mujeres postmenopáusicas una supresión del estradiol superior al 80%.

Anastrozol no tiene actividad progestogénica, androgénica ni estrogénica.

Dosis diarias de hasta 10 mg de anastrozol no tienen ningún efecto sobre la secreción de cortisol o aldosterona, determinada antes o después de la prueba estándar de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Por 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 aleatorizados 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 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 fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable, tratadas durante 5 años (ver a continuación), anastrozol fue estadísticamente superior a tamoxifeno en la supervivencia libre de enfermedad. Se observó una mayor magnitud de beneficio para la supervivencia libre de enfermedad a favor de anastrozol frente a tamoxifeno para la población prospectivamente definida como receptor hormonal positivo.

Resumen de los parámetros de valoración del ensayo ATAC: Análisis al final del tratamiento de 5 años				
Parámetros de valoración de la eficacia	Número de acontecimientos (frecuencia)			
	Población por intención de tratar		Estado de tumor receptor hormonal positivo	
	Anastrozol (n=3125)	Tamoxifeno (n=3116)	Anastrozol (n=2618)	Tamoxifeno (n=2598)

Supervivencia libre de enfermedad^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Razón de riesgo	0,87		0,83	
IC al 95% bilateral	0,78 a 0,97		0,73 a 0,94	
Valor de p	0,0127		0,0049	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Razón de riesgo	0,94		0,93	
IC al 95% bilateral	0,83 a 1,06		0,80 a 1,07	
Valor de p	0,2850		0,2838	
Tiempo hasta la recurrencia^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Razón de riesgo	0,79		0,74	
IC al 95% bilateral	0,70 a 0,90		0,64 a 0,87	
Valor de p	0,0005		0,0002	
Tiempo hasta la recurrencia distante^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Razón de riesgo	0,86		0,84	
IC al 95% bilateral	0,74 a 0,99		0,70 a 1,00	
Valor de p	0,0427		0,0559	
Cáncer de mama contralateral primario	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Cociente de posibilidades (Odds ratio)	0,59		0,47	
IC al 95% bilateral	0,39 a 0,89		0,30 a 0,76	
Valor de p	0,0131		0,0018	
Supervivencia global^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Razón de riesgo	0,97		0,97	
IC al 95% bilateral	De 0,85 a 1,12		De 0,83 a 1,14	
Valor de p	0,7142		0,7339	

- a. La supervivencia libre de enfermedad incluye todos los eventos de recurrencia y se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, nuevo cáncer de mama contralateral, recurrencia distante o muerte (por cualquier razón)
- b. La supervivencia libre de enfermedad distante se define como la primera aparición de recurrencia distante o muerte (por cualquier razón)
- c. El tiempo hasta la recurrencia se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, nuevo cáncer de mama contralateral, recurrencia distante o muerte debida a cáncer de mama
- d. El tiempo hasta la recurrencia distante se define como la primera aparición de recurrencia distante o muerte debida a cáncer de mama
- e. 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 previo.

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 fase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) realizado en 2579 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales y receptor hormonal positivo que se habían sometido a cirugía con o sin radioterapia y sin quimioterapia (ver más adelante), el cambio de tratamiento a anastrozol tras 2 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno mostró ser estadísticamente superior en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en comparación con las que continuaron el tratamiento con tamoxifeno, tras una mediana de seguimiento de 24 meses.

Resumen de los parámetros de valoración y los resultados del ensayo ABCSG 8		
Parámetros de valoración de la eficacia	Número de acontecimientos (frecuencia)	
	anastrozol (n = 1297)	tamoxifeno (n = 1282)
Supervivencia libre de enfermedad	65 (5,0)	93 (7,3)
Razón de riesgo	0,67	
IC al 95% bilateral	0,49 a 0,92	
Valor de p	0,014	
Tiempo hasta cualquier recurrencia	36 (2,8)	66 (5,1)
Razón de riesgo	0,53	
IC al 95 % bilateral	0,35 a 0,79	
Valor de p	0,002	
Tiempo hasta recurrencia distante	22 (1,7)	41 (3,2)
Razón de riesgo	0,52	
IC al 95% bilateral	0,31 a 0,88	
Valor de p	0,015	
Nuevo cáncer de mama contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Cociente de posibilidades (Odds ratio)	0,46	
IC al 95% bilateral	0,19 a 1,13	

Valor de p	0,090	
Supervivencia global	43 (3,3)	45 (3,5)
Razón de riesgo	0,96	
IC al 95% bilateral	0,63 a 1,46	
Valor de p	0,840	

Dos ensayos adicionales similares (GABG / ARNO 95 e ITA), en uno de los cuales los pacientes habían recibido cirugía y quimioterapia, así como un análisis combinado de los ensayos ABCSG 8 y gabg / ARNO 95, avalaron estos resultados.

El perfil de seguridad de anastrozol en estos 3 estudios fue consecuente con el perfil de seguridad conocido y establecido en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales y 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 en grupos de riesgo bajo, moderado y alto. El parámetro de eficacia principal fue el análisis de la densidad de mas 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) y 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.

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 (evaluando 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 bisfosfatos 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).

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 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 y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan normalmente en el plazo de dos horas tras su administración (en estado en ayunas). Los alimentos disminuyen ligeramente

la velocidad pero no el grado de absorción. No se espera que el ligero cambio en la velocidad de absorción origine un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas en equilibrio durante el tratamiento diario con comprimidos de Anastrozol Aristo. Se alcanzan concentraciones plasmáticas de anastrozol en equilibrio de aproximadamente el 90% al 95% tras 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. Las mujeres postmenopáusicas metabolizan ampliamente anastrozol, excretándose inalterado menos del 10% de la dosis en orina durante las 72 horas después de su administración. El metabolismo de anastrozol se produce mediante N-desalquilación, hidroxilación y glucuronidación. Los metabolitos se excretan principalmente a través de la orina. Triazol, el metabolito principal en plasma y orina, no inhibe la aromatasas.

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.

El aclaramiento aparente (CL/F) de anastrozol tras la administración oral, no se alteró en voluntarios con insuficiencia renal grave (GFR <30ml/min) en el Estudio 1033IL/0018, 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 observaron efectos adversos sólo a altas dosis. Los estudios de toxicidad aguda en roedores, la dosis letal media de anastrozol fue mayor de 100 mg/kg/día por vía oral y superior a 50 mg/kg/día por vía intraperitoneal. En un estudio de toxicidad aguda oral en perro, 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 con múltiples dosis utilizaron ratas y perros. No se establecieron para anastrozol niveles sin-efecto en los estudios de toxicidad, pero los efectos que se observaron con las dosis bajas (1 mg/kg/día) y medias (3 mg/kg/día en perro; 5 mg/kg/día en rata) estaban relacionados o con sus propiedades farmacológicas o con sus propiedades de inducción enzimática y no se acompañaban de cambios degenerativos o tóxicos significativos.

Mutagénesis

Los estudios de toxicología genética realizados con anastrozol demostraron que no es un mutágeno o un clastógeno.

Toxicología sobre la reproducción

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) 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.

La administración oral de anastrozol a ratas hembra ocasionó una alta incidencia de infertilidad y un incremento en la pérdida de preimplementación, a dosis de 1 mg/kg/día y 0,002 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 y 0,2 mg/kg/día respectivamente. Estos efectos observados (agrandamiento de la placenta en ratas y fracaso de la gestación en conejas) se relacionaron con la farmacología del medicamento

Se vio comprometida la supervivencia de las camadas nacidas de ratas a las que se había administrado anastrozol a dosis de 0,02 mg/kg/día y superiores (desde el día 17 de embarazo al día 22 post-parto). Estos efectos estaban relacionados con los efectos farmacológicos del medicamento sobre el parto. No se produjeron efectos adversos sobre el comportamiento o la capacidad reproductiva de la crías de la primera generación que se pudieran atribuir al tratamiento de las madres con anastrozol.

Carcinogénesis

Un estudio de oncogénesis de dos años de duración realizado en ratas mostró un incremento en la incidencia de neoplasmas hepáticos y pólipos estromales uterinos en las hembras y adenomas tiroideos en los machos, sólo con la dosis alta (25 mg/kg/día). Estos cambios se produjeron a una dosis que supone una exposición 100 veces superior a la que se produce en los humanos a dosis terapéuticas y no se consideran por tanto clínicamente relevantes para el tratamiento de los pacientes con anastrozol.

Un estudio de oncogénesis de dos años de duración en ratones dio como resultado la inducción de tumores ováricos benignos y una alteración en la incidencia de neoplasias linforeticulares (menos sarcomas histiocíticos en las hembras y más muertes como resultado de linfomas). Estos cambios se considera que son efectos específicos en los ratones de la inhibición de la aromatasas y que no son clínicamente relevantes para el tratamiento de los pacientes con anastrozol.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Povidona K-30
Almidón glicolato sódico de patata
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 6000
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

PVC/PVDC/Aluminio
Blister conteniendo 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60 y 100 comprimidos recubiertos con película.

No todos los envases están comercializados

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz.
Madrid. España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74177

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

Fecha de la primera autorización: Junio 2011
Fecha de la renovación de la autorización: Febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021