

## **FICHA TECNICA**

### **1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ARIMIDEX®  
Anastrozol

### **2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

Principio Activo: Anastrozol (D.O.E.)	1 mg.
Excipientes (ver apartado 6.1.):	c.s.

### **3.- FORMA FARMACEUTICA**

Comprimidos con cubierta pelicular.

### **4.- DATOS CLINICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres post-menopáusicas. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una respuesta clínica positiva previa a tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante de mujeres post-menopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor estrogénico positivo y que no puedan recibir una terapia con tamoxifeno debido al alto riesgo de tromboembolismo o alteraciones endometriales.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

Adultos (incluyendo pacientes geriátricas): 1 comprimido de 1 mg, una vez al día, por vía oral.

Pediatría: No se recomienda su utilización en niños.

Pacientes con alteración renal: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve o moderada.

Pacientes con alteración hepática: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve.

En estadios iniciales, la duración recomendada del tratamiento es de 5 años.

### **4.3. Contraindicaciones**

El empleo de ARIMIDEX está contraindicado en:

- Mujeres pre-menopáusicas
- Mujeres embarazadas o durante período de lactancia
- Pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto)
- Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a Anastrozol o a cualquiera de los excipientes indicados en el apartado 6.1.

No se deberá administrar ARIMIDEX junto con terapias que incluyan estrógeno, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica.

Tratamiento concomitante con tamoxifeno (ver apartado 4.5.).

### **4.4. Precauciones y advertencias especiales de empleo**

No se recomienda la administración de ARIMIDEX en niños ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes.

Deberá ser definida bioquímicamente la menopausia en pacientes en las que existan dudas sobre su estado hormonal.

No se dispone de datos que avalen el uso seguro de ARIMIDEX en pacientes con alteración hepática moderada o grave, o en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto).

A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les deberá evaluar su densidad mineral ósea de forma protocolizada por densitometría ósea, por ejemplo escáner DEXA, al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis deberá iniciarse de modo apropiado y monitorizarse cuidadosamente.

No se dispone de datos para el uso de Anastrozol con análogos de la LHRH; no debiéndose emplear esta combinación fuera del ámbito de los ensayos clínicos.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Estudios clínicos de interacción con antipirina y cimetidina indican que es improbable que la co-administración de ARIMIDEX con otros fármacos produzca interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450.

Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas simultáneamente con ARIMIDEX y con fármacos prescritos de forma habitual.

No se deberán administrar terapias estrogénicas junto con ARIMIDEX, ya que éstas anularían su efecto farmacológico.

No deberá administrarse concomitantemente tamoxifeno y ARIMIDEX, puesto que puede observarse una disminución de la acción farmacológica de este último. (Ver apartado 4.3.).

#### 4.6. Embarazo y lactancia

ARIMIDEX está contraindicado durante el embarazo o la lactancia.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Es improbable que ARIMIDEX altere la capacidad de las pacientes para conducir vehículos y utilizar maquinaria; no obstante, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con ARIMIDEX, debiéndose tomar precauciones al realizar estas actividades mientras tales síntomas persistan.

#### 4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ )	Vascular:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> </ul>
Frecuentes ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )	General:  Musculoesqueléticas, tejido conjuntivo y óseo:  Sistema reproductor y mama: Tejido cutáneo y subcutáneo:  Gastrointestinal:  Sistema nervioso:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Dolor/rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Debilitamiento del cabello, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> </ul>
Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$ )	Sistema reproductor y mama: Metabolismo y nutrición:  Gastrointestinal:  Sistema nervioso:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada*.</li> <li>• Anorexia, principalmente de naturaleza leve.</li> <li>• Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> <li>• Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada.</li> </ul>
Muy raras ( $< 0,01\%$ )	Tejido cutáneo y subcutáneo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema multiforme.</li> <li>• Síndrome de Stevens-Johnson.</li> </ul>

\*Se ha comunicado raramente 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 ARIMIDEX. Si la hemorragia persiste, se deberá considerar una evaluación adicional.

Se ha comunicado raramente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) elevación de gamma-GT y fosfatasa alcalina; no habiéndose establecido una relación causal con estos cambios.

#### **4.9. Sobredosificación**

Existe experiencia clínica limitada de sobredosificación accidental. En estudios en animales, Anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han realizado ensayos clínicos con varias dosis de ARIMIDEX, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y hasta 10 mg diarios a mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de ARIMIDEX que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida. No existe antídoto específico y el tratamiento debe ser sintomático.

En el tratamiento de una sobredosificación, deberá considerarse la posibilidad de que se hayan administrado agentes múltiples. Se puede inducir vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que ARIMIDEX 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 FARMACOLOGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: L02B G03 (inhibidores enzimáticos).

ARIMIDEX es un potente inhibidor de la aromatasa, altamente selectivo y no esteroideo. En mujeres post-menopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión de androstenodiona a estrona a través del complejo del enzima aromatasa 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 post-menopáusicas, ARIMIDEX a una dosis de 1 mg/día originó una supresión de estradiol superior al 80%.

ARIMIDEX no posee actividad progestágena, androgénica ni estrogénica.

Dosis diarias de hasta 10 mg de ARIMIDEX no presentan ningún efecto sobre la secreción de cortisol ni de aldosterona, determinada antes o después del test estándar de estimulación de la ACTH, por lo que no se necesitan suplementos corticoides.

En un amplio estudio de Fase III realizado en 9366 mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales, el tratamiento adyuvante con Anastrozol después de cirugía mostró una superioridad estadística sobre tamoxifeno para el parámetro de valoración principal, tiempo hasta la recidiva de la enfermedad. Debido a la inmadurez de los datos, no es posible establecer el grado de este beneficio a largo plazo o si este hecho se traducirá en una ventaja en la supervivencia para Anastrozol. Actualmente no se sabe si Anastrozol añade un beneficio en la supervivencia a la quimioterapia, como ya es conocido para tamoxifeno. No se conoce todavía la seguridad a largo plazo del tratamiento con Anastrozol.

Cuando se administraron concomitantemente ARIMIDEX y tamoxifeno, la eficacia y seguridad fueron similares a las de tamoxifeno administrado sólo, independientemente del estado del receptor hormonal. No está todavía claro el mecanismo exacto de acción, y no se cree que sea debido a una reducción en el grado de supresión de estradiol producido por ARIMIDEX.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La absorción de Anastrozol es rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente dentro de las 2 horas siguientes a su administración (en ayunas). 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 ARIMIDEX. Aproximadamente el 90-95% de las concentraciones plasmáticas de Anastrozol en estado de equilibrio se obtienen después de 7 dosis diarias. 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 post-menopáusicas.

No se ha estudiado la farmacocinética en niños.

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

Anastrozol es ampliamente metabolizado en mujeres post-menopáusicas, 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. Triazol, el metabolito principal en plasma, no inhibe la aromatasa.

El aclaramiento aparente de Anastrozol por vía oral en voluntarios con cirrosis hepática estable o alteración renal estuvo comprendido en el rango observado en voluntarios sanos.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Toxicidad aguda: 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: 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 significantes tóxicos o degenerativos.

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

Toxicología reproductiva: 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 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 con 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 fallecimientos como resultado de los linfomas). Estos cambios se consideran efectos específicos de la inhibición de la aromatasa en ratón y no son clínicamente relevantes en el tratamiento de pacientes con Anastrozol.

## **6.- DATOS FARMACEUTICOS**

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

Lactosa (monohidrato), Povidona, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 300 y Dióxido de titanio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Período de validez**

Cinco años.

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

No almacenar por encima de 30°C.

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

ARIMIDEX: Envase calendario conteniendo blisters de PVC/aluminio con 28 comprimidos de 1 mg de Anastrozol por comprimido.

PVPiva .....126,37 Euros

### **6.6. Instrucciones de uso/manipulación**

No procede.

**7.- TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

AstraZeneca Farmacéutica, Spain, S.A.  
C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble  
28033 Madrid

**8.- NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

61.286

**9.- FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/REVALIDACION DE LA AUTORIZACION**

18 Junio 2000/11 Agosto 2000

**10.- FECHA DE LA REVISION (PARCIAL) DEL TEXTO**

28 Octubre 2002

**CON RECETA MEDICA  
ESPECIALIDAD DE APORTACION REDUCIDA (CICERO)**

**Febrero 2003  
02 0021c (28-10-2002)**