

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arimidex 1 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de anastrozol.

Excipientes: 93 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido blanco, redondo y biconvexo, con el logotipo en una cara y la concentración en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. 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 postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas 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

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

Niños: Arimidex 1 mg no está recomendado para uso en niños debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver secciones 4.4 y 5.1).

Insuficiencia renal: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

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

4.3 Contraindicaciones

El empleo de Arimidex 1 mg está contraindicado en:

- Mujeres pre-menopáusicas.
- Mujeres embarazadas o durante período de lactancia.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto).
- Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

No se debe administrar Arimidex 1 mg junto con terapias que incluyan estrógeno, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica.

Tratamiento concomitante con tamoxifeno (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Arimidex 1 mg no está recomendado para uso en niños puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

No se debe administrar Arimidex 1 mg 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). Arimidex 1 mg 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.

Debe 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 1 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, o en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto).

A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les debe 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.

Debido a que Arimidex 1 mg disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea con un consiguiente posible mayor riesgo de fractura. El uso de bisfosfonatos puede detener esta pérdida mineral ósea adicional causada por anastrozol en mujeres postmenopáusicas y podría tenerse en cuenta.

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

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 1 mg 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 1 mg y con fármacos prescritos de forma habitual. No hubo interacciones clínicamente significativas con los bisfosfonatos (ver sección 5.1).

No se deben administrar terapias estrogénicas junto con Arimidex 1 mg, ya que éstas anularían su efecto farmacológico.

No debe administrarse concomitantemente tamoxifeno y Arimidex 1 mg, puesto que puede observarse una disminución de la acción farmacológica de este último (ver sección 4.3).

4.6 Embarazo y lactancia

Arimidex 1 mg está contraindicado durante el embarazo o la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Arimidex 1 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es improbable; no obstante, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con Arimidex 1 mg, debiéndose tomar precauciones al realizar estas actividades mientras tales síntomas persistan.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia, a menos que se especifique, se han calculado a partir del número de acontecimientos adversos comunicados en un amplio estudio fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable y en tratamiento durante 5 años (estudio ATAC).

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Anorexia, principalmente de naturaleza leve. Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Síndrome del túnel carpiano.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incrementos en fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Incrementos en gamma-GT y bilirrubina. Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Debilitamiento del cabello (alopecia), principalmente de naturaleza leve o moderada. Reacciones alérgicas.
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Urticaria.
	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Eritema multiforme. Reacción de tipo anafiláctico.
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson*. Angioedema*.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Dolor/rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada. Artritis.
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Dolor óseo.
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Dedo en resorte.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada. Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada**.
Trastornos generales	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada.

* No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

** Se ha comunicado frecuentemente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con Arimidex 1 mg. Si la hemorragia persiste, se debe considerar una evaluación adicional.

Debido a que Arimidex 1 mg disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea situando a algunas pacientes en un mayor riesgo de fractura (ver sección 4.4).

En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de los acontecimientos adversos predefinidos en el ensayo ATAC, 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.

Reacciones adversas	Arimidex (N=3.092)	Tamoxifeno (N=3.094)
Sofocos	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Dolor/rigidez en las articulaciones	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Cambios de humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náuseas y vómitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)

Reacciones adversas	Arimidex (N=3.092)	Tamoxifeno (N=3.094)
Fracturas de columna, cadera, o muñeca/de Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas de muñeca/de Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas de columna	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas de cadera	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Hemorragia vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Alteración 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%)
Alteración arterial coronaria	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquemia miocárdica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Flujo vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Cualquier acontecimiento tromboembólico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Acontecimientos tromboembólicos venosos profundos, incluyendo embolia pulmonar	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Acontecimientos cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cáncer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observó una tasa de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de Arimidex 1 mg y de tamoxifeno, respectivamente, siendo la tasa de fractura observada para Arimidex 1 mg similar al rango notificado para las poblaciones postmenopáusicas de acuerdo con la edad. No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en las pacientes del ensayo ATAC en tratamiento con anastrozol ponen de manifiesto un efecto protector de tamoxifeno, o un efecto específico de anastrozol, o ambos.

La incidencia de osteoporosis en pacientes tratadas con Arimidex 1 mg fue del 10,5%, mientras que en el grupo de tamoxifeno fue del 7,3%.

4.9 Sobredosis

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 1 mg, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de Arimidex 1 mg que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida. No existe antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático.

En el tratamiento de una sobredosificación, debe 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 1 mg no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores enzimáticos, código ATC: L02B G03

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

Arimidex 1 mg no posee actividad progestágena, androgénica ni estrogénica.

Dosis diarias de hasta 10 mg de Arimidex 1 mg 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.

Tratamiento adyuvante primario del cáncer de mama en estadios iniciales

En un amplio estudio de fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable y en tratamiento durante 5 años, Arimidex 1 mg fue estadísticamente superior a tamoxifeno en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. En la población prospectivamente definida como receptor hormonal positivo, el beneficio observado para la supervivencia libre de enfermedad con Arimidex 1 mg frente a tamoxifeno fue aún de mayor magnitud. En el tiempo hasta la recurrencia, Arimidex 1 mg resultó ser estadísticamente superior a tamoxifeno, siendo esta diferencia incluso de mayor magnitud que para la supervivencia libre de enfermedad, tanto en la población con intención de tratar (ITT) como en la población receptor hormonal positivo. Arimidex 1 mg fue estadísticamente superior a tamoxifeno en términos de tiempo hasta la recurrencia a distancia. La incidencia de cáncer de mama contralateral fue estadísticamente menor para Arimidex 1 mg en comparación con tamoxifeno. Tras 5 años de tratamiento, anastrozol es al menos tan eficaz como tamoxifeno en cuanto a la supervivencia global; sin embargo, debido a las bajas tasas de fallecimiento, es necesario un seguimiento adicional para determinar de forma más precisa la supervivencia a largo plazo de anastrozol respecto a tamoxifeno. Con una mediana de seguimiento de 68 meses, para las pacientes del ensayo ATAC después de 5 años de tratamiento, el tiempo de seguimiento no ha sido suficiente para poder comparar los efectos post-tratamiento a largo plazo de Arimidex 1 mg respecto a tamoxifeno.

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 con intención de tratar		Estado del tumor receptor hormonal positivo	
	Arimidex (N=3.125)	Tamoxifeno (N=3.116)	Arimidex (N=2.618)	Tamoxifeno (N=2.598)
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 95% bilateral	0,78 a 0,97		0,73 a 0,94	
Valor p	0,0127		0,0049	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)

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 con intención de tratar		Estado del tumor receptor hormonal positivo	
	Arimidex (N=3.125)	Tamoxifeno (N=3.116)	Arimidex (N=2.618)	Tamoxifeno (N=2.598)
Razón de riesgo	0,94		0,93	
IC 95% bilateral	0,83 a 1,06		0,80 a 1,07	
Valor p	0,2850		0,2838	
Tiempo hasta la recurrencia^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Razón de riesgo	0,79		0,74	
IC 95% bilateral	0,70 a 0,90		0,64 a 0,87	
Valor p	0,0005		0,0002	
Tiempo hasta la recurrencia a distancia^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Razón de riesgo	0,86		0,84	
IC 95% bilateral	0,74 a 0,99		0,70 a 1,00	
Valor p	0,0427		0,0559	
Cáncer de mama contralateral primario	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Cociente de posibilidades (Odds ratio)	0,59		0,47	
IC 95% bilateral	0,39 a 0,89		0,30 a 0,76	
Valor p	0,0131		0,0018	
Supervivencia global^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Razón de riesgo	0,97		0,97	
IC 95% bilateral	0,85 a 1,12		0,83 a 1,14	
Valor p	0,7142		0,7339	

^a La supervivencia libre de enfermedad incluye todas las recurrencias y se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, cáncer de mama contralateral de nueva aparición, recurrencia a distancia o fallecimiento (por cualquier causa).

^b La supervivencia libre de enfermedad a distancia se define como la primera aparición de recurrencia a distancia o fallecimiento (por cualquier causa).

^c El tiempo hasta la recurrencia se define como la primera aparición de recurrencia loco-regional, cáncer de mama contralateral de nueva aparición, recurrencia a distancia o fallecimiento debido al cáncer de mama.

^d El tiempo hasta la recurrencia a distancia se define como la primera aparición de recurrencia a distancia o fallecimiento debido al cáncer de mama.

^e Número de pacientes fallecidas (%).

Como ocurre siempre que se elige un tratamiento, las pacientes con cáncer de mama y su médico deberán evaluar los beneficios y riesgos relativos del tratamiento.

Cuando se administraron concomitantemente Arimidex 1 mg y tamoxifeno, la eficacia y seguridad fueron similares a las de tamoxifeno administrado solo, 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 1 mg.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en pacientes que han estado en tratamiento adyuvante con tamoxifeno

En un ensayo de fase III (ABCSG 8) realizado en 2.579 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales y receptor hormonal positivo, que habían sido sometidas a cirugía con o sin radioterapia y sin quimioterapia, el cambio de tratamiento a Arimidex 1 mg tras 2 años de terapia adyuvante con tamoxifeno, mostró ser estadísticamente superior en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la continuación del tratamiento con tamoxifeno, tras una mediana de seguimiento de 24 meses.

Los parámetros tiempo hasta cualquier recurrencia, tiempo hasta la recurrencia local o a distancia, y tiempo hasta la recurrencia a distancia, confirmaron la superioridad estadística de Arimidex 1 mg, acorde con los resultados de supervivencia libre de enfermedad. La incidencia del cáncer de mama contralateral fue muy pequeña en los dos grupos de tratamiento, con cifras favorables para Arimidex 1 mg, y la supervivencia global fue similar para ambos grupos.

Resumen de los parámetros de valoración y los resultados del ensayo ABCSG8

Parámetros de valoración de la eficacia	Número de acontecimientos (frecuencia)	
	Arimidex (N=1.297)	Tamoxifeno (N=1.282)
Supervivencia libre de enfermedad	65 (5,0)	93 (7,3)
Razón de riesgo	0,67	
IC 95% bilateral	0,49 a 0,92	
Valor p	0,014	
Tiempo hasta cualquier recurrencia	36 (2,8)	66 (5,1)
Razón de riesgo	0,53	
IC 95% bilateral	0,35 a 0,79	
Valor p	0,002	
Tiempo hasta la recurrencia local o a distancia	29 (2,2)	51 (4,0)
Razón de riesgo	0,55	
IC 95% bilateral	0,35 a 0,87	
Valor p	0,011	
Tiempo hasta la recurrencia a distancia	22 (1,7)	41 (3,2)
Razón de riesgo	0,52	
IC 95% bilateral	0,31 a 0,88	
Valor p	0,015	
Nuevo cáncer de mama contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Cociente de posibilidades (Odds ratio)	0,46	
IC 95% bilateral	0,19 a 1,13	
Valor p	0,090	
Supervivencia global	43 (3,3)	45 (3,5)
Razón de riesgo	0,96	
IC 95% bilateral	0,63 a 1,46	

Parámetros de valoración de la eficacia	Número de acontecimientos (frecuencia)	
	Arimidex (N=1.297)	Tamoxifeno (N=1.282)
Valor p	0,840	

Estos resultados fueron avalados por dos ensayos similares adicionales (GABG/ARNO 95 e ITA), en uno de los cuales las pacientes habían sido sometidas a cirugía y quimioterapia, así como por el análisis combinado de los ensayos ABCSG 8 y GABG/ARNO 95.

El perfil de seguridad de Arimidex 1 mg en estos tres 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.

Estudio de anastrozol con el bisfosfonato risedronato (SABRE)

Densidad Mineral Ósea (DMO)

En el estudio SABRE de fase III/IV, 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 Arimidex 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 Arimidex 1 mg (N=42), las del grupo de riesgo moderado fueron aleatorizadas a Arimidex 1 mg y risedronato 35 mg una vez a la semana (N=77) o a Arimidex 1 mg y placebo (N=77) y las del grupo de riesgo elevado recibieron Arimidex 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 Arimidex 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 Arimidex 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 para considerar el uso de bisfosfonatos 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 Arimidex 1 mg.

Lípidos

En el estudio SABRE, el efecto sobre los lípidos plasmáticos fue neutro en las pacientes en tratamiento con Arimidex 1 mg y risedronato.

Población pediátrica

Arimidex 1 mg no está indicado para uso en niños. 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 (ver también sección 5.3).

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la autorización de comercialización de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Arimidex 1 mg en uno o varios subgrupos de población pediátrica de talla baja debida a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), testotoxicosis, ginecomastia, y Síndrome de McCune-Albright.

Talla baja 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 Arimidex 1 mg o placebo en combinación con hormona del crecimiento. Sólo 14 de estos varones en tratamiento con anastrozol completaron los 36 meses de terapia.

En varones adolescentes en tratamiento con hormona del crecimiento se ha observado que después de 3 años anastrozol retarda de forma estadísticamente significativa la maduración del hueso. 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 Arimidex 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.

Estudio 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 Arimidex 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 Arimidex 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.

En este estudio se seleccionó un subgrupo de 25 niños para farmacodinamia con el fin de explorar los beneficios potenciales de anastrozol. Se observó un descenso en el volumen total de la mama del 50% o más a los 6 meses en el 55,6% (determinado por ultrasonido) y en el 77,8% (determinado por calíper) de estos varones (solo datos observacionales, no se realizó análisis estadístico de estos resultados).

Estudio de Síndrome de McCune-Albright

El ensayo 0046 era un estudio internacional, multicéntrico, abierto y exploratorio de Arimidex 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 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. 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). De las pacientes con hemorragia vaginal inicial, el 28% experimentó una disminución $\geq 50\%$ en la frecuencia de días de esta hemorragia durante el tratamiento; el 40% presentó un cese de hemorragia durante un periodo de 6 meses, y el 12% presentó esta suspensión de hemorragia durante un periodo de 12 meses.

La evaluación global de los acontecimientos adversos en niñas menores de 18 años no dio lugar a problemas de seguridad ni de tolerabilidad.

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 1 mg. 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 postmenopáusicas.

En varones que presentan ginecomastia puberal, anastrozol se absorbió rápidamente, se distribuyó ampliamente, y se eliminó lentamente con una vida media de aproximadamente 2 días. El aclaramiento de anastrozol fue menor en niñas que en estos varones y la exposición fue mayor. En niñas, anastrozol fue ampliamente distribuido y lentamente eliminado, con una vida media de aproximadamente 0,8 días.

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

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

La administración oral de anastrozol a ratas y conejos 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 FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Povidona

Almidón glicolato sódico de patata
Estearato de magnesio
Hipromelosa
Macrogol 300
Dióxido de titanio

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cartonajes conteniendo blisters de PVC/Aluminio de 20, 28, 30, 84, 98, 100 y 300 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase; así, en España el formato es un envase calendario en blister conteniendo 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de anastrozol por comprimido.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PL 17901/0002 (En España: 61.286)

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

18 Junio 2000/15 Febrero 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

22 Diciembre 2010