

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

anastrozol cinfa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de anastrozol.

Excipientes: cada comprimido contiene 32 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).

Comprimidos de color blanco, cilíndricos, biconvexos y recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Adultos incluyendo personas de edad avanzada.

Un comprimido de 1 mg, una vez al día.

Población pediátrica.

No se recomienda su utilización en esta población 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 enfermedad hepática leve.

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

Método de administración:

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Mujeres premenopáusicas.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min).
- Insuficiencia hepática moderada o grave.
- Hipersensibilidad al anastrozol o a alguno de los excipientes.

Los tratamientos que contienen estrógenos no deben administrarse conjuntamente con anastrozol ya que afectaría adversamente su acción farmacológica.

Tratamiento concomitante con tamoxifeno (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda la administración de anastrozol en la población pediátrica, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

No se debe administrar este medicamento 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.

La menopausia deberá definirse bioquímicamente en pacientes en las que existan dudas sobre su estado hormonal.

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

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

No se dispone de datos sobre el uso de anastrozol con análogos de LHRH. Esta combinación no debe usarse fuera del ámbito de los ensayos clínicos.

Puesto 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. El uso de bisfosfonatos puede detener esta pérdida mineral ósea adicional causada por anastrozol en mujeres postmenopáusicas y podría tenerse en cuenta.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los 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 anastrozol 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 anastrozol

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 anastrozol, ya que éstas anularían su efecto farmacológico.

No debe administrarse tamoxifeno conjuntamente con anastrozol, ya que esto puede disminuir su acción farmacológica (ver sección 4.3).

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Anastrozol está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Anastrozol está contraindicado en mujeres durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de anastrozol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es improbable. Sin embargo, se han notificado astenia y somnolencia durante el tratamiento con anastrozol y debe tenerse precaución mientras se conduce o se manejan máquinas mientras persistan tales síntomas.

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)

Frecuencia	Clasificación por órgano y sistema	Reacción Adversa
Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Trastornos vasculares	Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos generales	Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor/rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Debilitamiento del cabello (alopecia), principalmente de naturaleza leve o moderada. Reacciones alérgicas.
	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada.

	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Síndrome del túnel carpiano.
	Trastornos hepatobiliares	Incrementos en fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.
	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada. Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada*.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, principalmente de naturaleza leve. Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Trastornos hepatobiliares	Incrementos en gamma-GT y bilirrubina. Hepatitis.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dedo en resorte
Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema multiforme. Reacción de tipo anafiláctico.
Frecuencia no conocida	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson**. Angioedema**.

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

** No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Debido a que anastrozol 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	Anastrozol (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%)

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 anastrozol y de tamoxifeno, respectivamente, siendo la tasa de fractura observada para anastrozol 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 anastrozol fue del 10,5%, mientras que en el grupo de tamoxifeno fue del 7,3%.

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis accidental es limitada.

En estudios animales, el anastrozol demostró una toxicidad aguda reducida.

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. Se puede inducir vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que el anastrozol no presenta una alta unión a proteínas.

Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores enzimáticos. Código ATC: L02B G03

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.

Empleando un método altamente sensible, 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, determinadas antes o después de la prueba estándar de estimulación de la ACTH. Por tanto, no se necesitan suplementos de corticoides.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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 1 mg. Se alcanzan concentraciones plasmáticas de anastrozol en equilibrio de aproximadamente el 90% al 95% tras 7 dosis diarias. No existe evidencia de que los parámetros farmacocinéticos de Anastrozol sean dependientes del tiempo o de la dosis.

Distribución

Anastrozol sólo se une a las proteínas plasmáticas en un 40%.

Biotransformación

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 aromatasa.

Eliminación

Anastrozol se elimina lentamente con una semivida de eliminación en plasma de 40 a 50 horas.

El aclaramiento aparente de anastrozol tras la ingesta oral en voluntarios con cirrosis hepática estable o insuficiencia renal estuvo comprendido en el rango observado en voluntarios sanos.

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.

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

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato, lactosa anhidra, carboximetilalmidón sódico de patata, celulosa microcristalina (E460), sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464), Dióxido de titanio (E171) y Macrogol 6000.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters PVC /Aluminio.

Envases de 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.384

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

5 de Noviembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo de 2011