



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-125009018-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-125009018-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada ANASTROZOL MICROSULES / ANASTROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ANASTROZOL 1 mg; aprobado por Certificado N° 51.304.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ANASTROZOL MICROSULES / ANASTROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ANASTROZOL 1 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-30923051-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.304, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-125009018-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.04 14:43:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.04 14:43:08 -03:00

Proyecto de Prospecto Interno
Industria Argentina

ANASTROZOL MICROSULES

ANASTROZOL 1 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Anastrozol 1 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 62 mg , Almidón de maíz 30 mg, Povidona K 30 3 mg,
Almidón glicolato de sodio 3 mg , Estearato de magnesio 1 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa
/triacetina /Dióxido de titanio/lactosa 6 mg

Acción Terapéutica

Inhibidor enzimático no esteroide de aromatasa.

Código ATC: L02BG03

Indicaciones

- Tratamiento de cáncer avanzado de mama en mujeres post-menopáusicas.

No se ha demostrado su eficacia en pacientes que sean receptores negativos a los estrógenos a no ser que tuvieran previamente una respuesta clínica positiva a tamoxifeno.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Anastrozol es un inhibidor no esteroide potente y altamente selectivo de la aromatasa. En la mujer postmenopáusica, anastrozol inhibe la conversión de androstenediona a estrona en los tejidos periféricos mediante la inhibición de la aromatasa por lo cual se reducen los niveles de estrógenos circulantes que se traduce en un efecto beneficioso para las pacientes con cáncer de mama.

En pruebas clínicas se demuestra que la administración de una dosis diaria de 1 mg de anastrozol reduce la formación de estradiol en aproximadamente un 90 % o más.

Anastrozol no desarrolla actividad progestágena, androgénica ni estrogénica. Asimismo no tiene efecto sobre la secreción de cortisol o aldosterona, por lo cual no es necesario agregar corticoides o mineralocorticoides ni induce aumento de la hormona estimulante tiroidea (TSH).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción en la población indicada.

Toxicidad aguda

En los estudios en animales se observó toxicidad sólo a altas dosis. En los estudios de toxicidad aguda en roedores, la dosis letal media de anastrozol fue superior a 100 mg/kg/día por vía oral y a 50 mg/kg/día por vía intraperitoneal. En un estudio de toxicidad aguda oral en perros, 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 a dosis múltiples se realizaron en ratas y perros. En los estudios de toxicidad no fueron establecidos los niveles “sin efecto” de anastrozol, pero los efectos observados a dosis bajas (1 mg/kg/día) y a dosis medias (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 de cambios tóxicos o degenerativos significativos.

Farmacocinética

La absorción de anastrozol en condiciones de ayuno es rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas, generalmente dentro de las 2 horas de la toma. La vida media de eliminación plasmática es prolongada; entre 40 y 50 horas. Los alimentos disminuyen ligeramente la absorción, pero estos cambios son clínicamente no significativos en condiciones de equilibrio de las concentraciones plasmáticas.

Las concentraciones plasmáticas de equilibrio se alcanzan a los 7 días de iniciada la administración diaria de la droga. Los parámetros farmacocinéticos del anastrozol no son dosis ni tiempo-dependientes y no se modifican en relación con la edad de las mujeres

postmenopáusicas. Anastrozol se une un 40 – 50 % a las proteínas plasmáticas y es ampliamente metabolizado por N-dialquilación, hidroxilación y glucuronización.

La droga se excreta principalmente por vía urinaria en forma de metabolitos, mientras que menos del 10 % de la dosis aparece inalterada en la orina dentro de las 72 horas de su administración. El metabolito plasmático más importante, la forma triazol, no desarrolla actividad inhibidora de la aromatasas.

Poblaciones Especiales

La depuración plasmática de anastrozol disminuye en pacientes con cirrosis hepática estable relacionada con abuso de alcohol, sin embargo en los ensayos clínicos publicados no se informa de la necesidad de ajuste de dosis en estos pacientes ni en los que presentan insuficiencia renal leve o moderada.

Pacientes añosos: No se describen modificaciones en la farmacocinética de anastrozol relacionadas con la edad en un rango < 50 a > 80 años.

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.

Posología y Modo de Uso

Adultos (incluidos pacientes añosos):

1 comprimido por día, por vía oral, preferentemente en ayunas.

Insuficiencia hepática o renal:

Leves o moderadas: no se requiere ajuste de la posología.

Contraindicaciones

Anastrozol está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a anastrozol o alguno de los componentes del producto.
- Mujeres premenopáusicas.

- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina plasmática < 20 ml/min).
- Insuficiencia hepática severa.
- Pacientes bajo tratamiento con modificación conteniendo estrógenos.
- Embarazo.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

General

Anastrozol no debe emplearse en mujeres premenopáusicas. La menopausia debe ser definida bioquímicamente (valores de hormona luteinizante [LH], hormona estimulante de folículos [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 de la LHRH.

Debe evitarse la co-administración de tamoxifeno o terapias que incluyan estrógeno con anastrozol, ya que esto puede disminuir su acción farmacológica.

Eventos Cardiovasculares Isquémicos

En mujeres con la enfermedad isquémica del corazón pre-existente, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos con la administración de anastrozol. (17% de los pacientes tratados con anastrozol y en el 10% de los pacientes tratados con tamoxifeno)

Considerar el riesgo y los beneficios de anastrozol en la terapia en pacientes con enfermedad isquémica del corazón pre-existente.

Efecto sobre 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.

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.

Colesterol

Durante un estudio clínico se comprobó que los pacientes que recibieron anastrozol presentaron niveles más elevados de colesterol en el suero en comparación con los pacientes que recibieron tamoxifeno (9% frente al 3,5%, respectivamente).

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, debiéndose realizar con precaución la administración de anastrozol en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. 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), debiéndose realizar con precaución la administración de anastrozol en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

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

No se debe administrar anastrozol junto con un tratamiento de hormona del crecimiento a niños varones con deficiencia de dicha hormona. En el ensayo clínico pivotal, no se demostró la eficacia ni se estableció la seguridad. Debido a que el anastrozol reduce los niveles de estradiol, anastrozol no debe emplearse junto con un tratamiento de hormona del 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. 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.

Precauciones

Se recomienda precaución en las siguientes condiciones:

- Antecedentes de efectos adversos asociados con la administración de otros inhibidores de la aromatasas.
- Antecedentes de tromboembolismo cerebral (stroke), pulmonar u otros trastornos tromboembólicos.
- Pacientes con riesgo de edema o aumento de peso.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anastrozol inhibe a los CYP 1A2, 2C8/9 y 3A4 *in vitro*. Estudios clínicos con antipirina y warfarina mostraron que anastrozol a una dosis de 1 mg no inhibía significativamente el metabolismo de la antipirina y R- y S-warfarina, indicando que es improbable que la coadministración 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 medicamentos prescritos de forma habitual. No hubo interacciones clínicamente significativas con los bifosfonatos.

Debe evitarse la co-administración de tamoxifeno o terapias que incluyan estrógeno con anastrozol, ya que esto puede disminuir su acción farmacológica.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio

Se ha informado acerca de aumentos leves en los niveles de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes bajo tratamiento con anastrozol. Se desconoce la significancia de estos cambios.

Mutagénesis

Los estudios de toxicología genética con anastrozol muestran que no es mutágeno ni clastógeno.

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 en el grupo de control tras un periodo de recuperación de 9 semanas libre de tratamiento.

La administración oral de anastrozol a ratas hembra produjo una alta incidencia de infertilidad a 1 mg/kg/día e incrementó la pérdida de la preimplantación a 0,02 mg/kg/día. Estos efectos ocurrieron a dosis clínicamente relevantes. No se puede excluir un efecto en humanos. Estos efectos fueron relacionados con la farmacología del compuesto y revertieron completamente tras un periodo de retirada del compuesto de 5 semanas.

La administración oral de anastrozol a ratas y conejos hembras gestantes 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 gestación 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 gestación 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 capacidad reproductiva de la primera descendencia atribuibles al tratamiento materno con anastrozol.

Carcinogénesis

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 para el tratamiento de pacientes con anastrozol.

Un estudio de oncogenicidad de dos años en ratones dio como resultado la inducción de tumores ováricos benignos y una alteración en la incidencia de neoplasmas linforreticulares (menos sarcomas histiocíticos en hembras y más muertes como resultado de los linfomas). Estos cambios se consideran como efectos específicos en ratones de la inhibición de la aromatasa y no son clínicamente relevantes en el tratamiento de pacientes con anastrozol.

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de anastrozol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Anastrozol está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la utilización de anastrozol durante la lactancia. Anastrozol está contraindicado durante la lactancia

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de anastrozol en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora

Capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria peligrosa

Es poco probable que anastrozol altere la capacidad de las pacientes para conducir vehículos o maquinarias. Sin embargo se han informado casos de astenia y somnolencia durante su administración por lo cual se recomienda precaución para realizar tareas peligrosas.

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas provenientes de ensayos clínicos, estudios postcomercialización o informes espontáneos. Las categorías de frecuencia, a menos que se especifique, se han calculado a partir del número de acontecimientos adversos notificados en un amplio estudio fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable y en tratamiento adyuvante durante 5 años (estudio “Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination” [ATAC]).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación están clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema (“SOC”). Los grupos de frecuencia se definen en base a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron cefalea, sofocos, náuseas, erupción cutánea, artralgia, rigidez en las articulaciones, artritis y astenia.

Reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema, y frecuencia		
Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia, Hipercolesterolemia.
	Poco frecuentes	Hipercalcemia (con o sin 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 hepato biliares	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 de tipo anafiláctico Vasculitis cutánea (incluyendo algunas notificaciones de púrpura Henoch-Schönlein)**
	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson. Angioedema.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Muy Frecuentes	Artralgia/rigidez en 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	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” ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1$) en base al peor valor de la estimación puntual.

*** La hemorragia vaginal se ha notificado de forma frecuente, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas después del cambio del tratamiento hormonal existente al tratamiento con anastrozol. Si persiste la hemorragia, debe considerarse una evaluación adicional.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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 de Farmacovigilancia de ANMAT.

SOBREDOSIFICACIÓN

Existe experiencia clínica limitada de sobredosis accidental. En estudios animales, anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han realizado ensayos clínicos con diversas dosis de anastrozol, de hasta 60 mg en 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 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, deberá considerarse la posibilidad de que se hayan administrado múltiples agentes. Se puede inducir vómito si la paciente está consciente. La hemodiálisis 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.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde” Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional “A. Posadas” Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría “Sor María Ludovica” Tel.: (0221) 451-5555”

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar en lugar seco, a temperatura entre 15° y 30 °C.

Presentación

Envase con 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.304

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Elaboración:

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-125009018- MICROSULES - Prospectos - Certificado N51.304

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.31 14:58:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.31 14:58:28 -03:00