



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-42285121-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-42285121-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CROCINON /ANASTROZOLE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS /ANASTROZOLE 1 mg; aprobada por Certificado N° 55.789.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CRAVERI S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CROCINON / ANASTROZOLE, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ANASTROZOLE 1 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2022-100280631-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-100280134-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-100280279-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.789, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-42285121-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.10.27 18:09:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.27 18:09:37 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

CROCINON

Anastrozol 1 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 14 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto

Anastrozol 1,0 mg, Lactosa 47,0 mg, Celulosa Microcristalina 23,4 mg, Almidón de Maíz Pregelatinizado 20,0 mg, Almidón Glicolato de sodio 3,0 mg, Polivinipirrolidona K 30 4,0 mg, Estearato de Magnesio 0,6 mg, Opadry II blanco 3,0 mg, Polietilenglicol 6000 0,3 mg.

Posología: ver prospecto adjunto.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C (Entre 15°C – 30°C).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° 55.789

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.


www.craveri.com.ar • info@craveri.com.ar

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 // farmacovigilancia@craveri.com.ar

Lote N°:

Vencimiento:

Nota: el mismo rotulo se repite para las presentaciones conteniendo 28, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.


Fam. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42285121 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.21 14:47:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.21 14:47:21 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO PROFESIONAL

CROCINON ANASTROZOL 1 mg Comprimidos Recubiertos Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

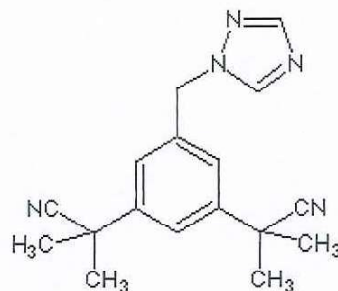
Cada comprimido recubierto contiene: Anastrozol 1,0 mg. *Excipientes:* Lactosa 47,0 mg; Celulosa Microcristalina 23,4 mg; Almidón de Maíz Pregelatinizado 20,0 mg; Almidón Glicolato de Sodio 3,0 mg; Polivinilpirrolidona K 30 4,0 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg; Opadry II blanco 3,0 mg Polietilenglicol 6000 0,3 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, Antiestrógeno (inhibidor no esteroideo potente y selectivo de la aromatasas).

Clasificación ATC: L02BG03

Formula estructural y molecular:



C₁₇H₁₉N₅



Fam. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C

INDICACIONES

Tratamiento de 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 hormonal positivo.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres post-menopáusicas con receptor positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un período de 2 a 3 años.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de Acción: muchos tumores de mama poseen receptores estrogénicos y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por los estrógenos. En las mujeres post-menopáusicas la principal fuente de estrógenos circulantes (fundamentalmente estradiol), es la conversión de la androstenediona generada por las adrenales a estrona por la aromatasa presente en los tejidos periféricos tales como el tejido adiposo, con una conversión posterior de la estrona a estradiol.

Muchos tumores malignos de mama también contienen aromatasa, pero la importancia de los estrógenos generados por el tumor es incierta.

El tratamiento del cáncer de mama ha incluido esfuerzos por disminuir los niveles de estrógenos, por ooforectomía pre-menopáusica y por el uso de agentes antiestrogénicos y progestacionales ambos en la pre y post-menopausia, y estas intervenciones llevaron a alcanzar una disminución en la masa tumoral o a un retardo de la progresión del crecimiento tumoral en algunas mujeres.

El anastrozol es un inhibidor no esteroideo potente y selectivo, de la aromatasa. Esta droga disminuye significativamente las concentraciones séricas de estradiol y posee un efecto no detectable sobre la formación de corticoesteroides adrenales o aldosterona.

FARMACOCINÉTICA: La absorción de anastrozol y las concentraciones plasmáticas máximas por lo general ocurren dentro de las dos horas de la dosificación (en ayunas).

Anastrozol se elimina lentamente con una vida media de eliminación plasmática de 40 a 50 horas.

El alimento disminuye ligeramente el porcentaje, pero no el grado de absorción. No se espera que el pequeño cambio en el porcentaje de absorción cause un efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio durante la dosificación de una vez al día de los

comprimidos. Aproximadamente el 90 al 95 % de las concentraciones plasmáticas de anastrozol en estado de equilibrio se obtienen después de 7 dosis diarias. No existe evidencia de dependencia de la dosis o tiempo de los parámetros de anastrozol.

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

No se ha estudiado la farmacocinética en niños.

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

Anastrozol es extensivamente metabolizado por mujeres postmenopáusicas con menos del 10 % de la dosis excretada en orina inalterada dentro de las 72 horas de la dosificación. El metabolismo de Anastrozol ocurre por N- dealquilación, hidroxilación y glucuronidación. Los metabolitos se excretan principalmente a través de la orina. Triazol, el metabolito principal en plasma, no inhibe a la aromatasa.

El clearance oral aparente de anastrozol en voluntarios con cirrosis hepática estable o insuficiencia renal se encontró en el rango observado en voluntarios sanos.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS: el anastrozol inhibe las reacciones catalizadas por el citocromo P450 1A2, 2C8/9, y 3A4 in vitro, con valores K_i , los cuales fueron aproximadamente 30 veces más altos que los valores medios de la concentración máxima en el estado estable, luego de la administración de una dosis diaria de 1 mg. El anastrozol ha demostrado no poseer un efecto inhibitorio sobre las reacciones catalizadas por el citocromo P450 2 A6 o 2 D6 in vitro. La administración de una dosis única de 30 mg/kg. O dosis múltiples de 10 mg/kg. En sujetos sanos no tuvo efectos sobre el clearance de antipirina o sobre la recuperación urinaria de los metabolitos de antipirina, es poco probable que la coadministración de 1 mg de anastrozol con otras drogas pudiese dar como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por el citocromo P450.

La coadministración de anastrozol y tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama reduce la concentración plasmática del anastrozol en un 27%, comparando a la alcanzada cuando se administra anastrozol solo, sin embargo, esta coadministración no afecta la farmacocinética del tamoxifeno o del N-desmetiltamoxifeno.

FARMACODINAMIA

Efecto sobre el estradiol: las concentraciones séricas medias de estradiol fueron evaluadas en ensayos clínicos en los cuales se administraron dosis diarias múltiples de anastrozol de 0,5, 1, 3, 5 y 10 mg, en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado. Se observó una supresión del estradiol sérico el cual fue observado con todas las dosis. Cuando se administran dosis de

anastrozol de 1 mg o mayores dan como resultado una supresión de la concentración sérica media de estradiol por debajo de los niveles más bajos de detección (3.7 pmol/L). La dosis diaria recomendada de anastrozol, es de 1 mg y redujo la concentración del estradiol sérico en aproximadamente un 70%, y en aproximadamente un 80% luego de 14 días de administración de una dosis diaria. La supresión de la concentración del estradiol sérico se mantuvo durante 6 días luego de interrumpir la administración de la dosis diaria de anastrozol.

Efecto sobre los corticoesteroides: los estudios clínicos realizados con dosis diarias de 3; 5 y 10 mg de anastrozol, se determinó la selectividad de la droga sobre la síntesis de corticoesteroides. Todas las dosis de anastrozol no afectaron la secreción basal de corticoesteroides, ni de aldosterona o en la respuesta a la ACTH. No es necesaria una terapia de reemplazo de glucocorticoides o mineralocorticoides cuando se administra anastrozol.

Otros efectos endócrinos: los estudios clínicos realizados con dosis múltiples diarias de 5 y 10 mg de anastrozol, y en los que se efectuaron determinaciones sobre la hormona estimulante tiroidea (TSH), no se observaron incrementos en los valores de TSH luego de la administración de anastrozol. El anastrozol no posee una actividad progestínica, androgénica, o estrogénica directa en animales, pero si perturba los niveles de estrógenos, progesterona y andrógenos circulantes.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Adultos incluyendo pacientes geriátricos: un comprimido de 1 mg por vía oral una vez al día.

Niños: no se recomienda para su uso en niños.

Insuficiencia renal: no se recomienda cambio de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática: no se recomienda cambio de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Para la enfermedad temprana, la duración recomendada del tratamiento debe ser 5 años.

CONTRAINDICACIONES

El empleo de anastrozol 1 mg está contraindicado en:

- Mujeres pre-menopáusicas.
- Mujeres embarazadas o durante período de lactancia.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina inferior a 20 ml/minuto).
- Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave.



Fabri Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

-Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

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

Terapia concurrente con Tamoxifeno.

ADVERTENCIAS

El anastrozol puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Se ha determinado que el anastrozol cruza la barrera placentaria luego de una administración oral de 0,1 mg/kg. En ratas y conejos (aproximadamente 1 a 1.9 veces la dosis recomendada respectivamente sobre una base de mg/m²).

Ambos estudios en ratas y en conejos con dosis iguales o mayores a 0.1 y 0.02 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 1 a 1/3 respectivamente de la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²), administrada durante el período de organogénesis demostró que el anastrozol incrementó las pérdidas de embarazos (aumento de las pérdidas pre y post-implantación, aumento de la reabsorción y disminución del número de fetos vivos), estos efectos estuvieron relacionados con la dosis en ratas. Los pesos de las placentas estuvieron significativamente aumentados en ratas a la que se le administraron dosis de 0.1mg/kg/día o más.

Se observó evidencia de fetotoxicidad, incluyendo desarrollo fetal retardado (ej. osificación incompleta, y disminución del peso fetal), fue observada en ratas a las cuales se les administraron dosis de 1 mg/kg. /día (las cuales produjeron una C_{max} y AUC 0-24hs que fueron 19 y 9 veces mayores que los valores más altos que los valores encontrados en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas). No se encontró evidencia de teratogenicidad en ratas a las que se les administró dosis de hasta 1.0 mg/kg/día. En conejos el anastrozol produjo fallas en el embarazo con dosis iguales o mayores a 1.0 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la dosis recomendada en humanos en base de mg/m²), no hubo evidencia de teratogenicidad en conejos a los cuales se les administró una dosis de 0.2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en humanos en base a mg/m²).

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de anastrozol en mujeres embarazadas. Si el anastrozol es usado en mujeres o si la paciente que está recibiendo esta medicación comienza un embarazo deberá ser informada sobre el potencial riesgo para el feto o sobre el riesgo de una posible pérdida del embarazo.

PRECAUCIONES

Generales: antes de comenzar el tratamiento con anastrozol deberá excluirse la posibilidad de embarazo. Esta droga deberá administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Exámenes de laboratorio: durante un estudio clínico las pacientes que recibieron anastrozol mostraron un nivel más elevado del colesterol sérico comparado con las pacientes que recibieron tamoxifeno (7% vs. 3% respectivamente).

Interacciones con otras drogas: el anastrozol inhibe in vitro las reacciones metabólicas catalizadas por los citocromos P450 1A, 2C8/9, y 3 A4 pero sólo a concentraciones relativamente elevadas. El anastrozol no inhibe el citocromo P450 2 A6, o el P450 2D6 polimórfico en los microsomas hepáticos humanos. El anastrozol no inhibe la farmacocinética de la antipirina. A pesar de que han sido realizados otros estudios no formales de interacción con la antipirina, basados en estos estudios in vivo e in vitro, y fundamentándose en los mismos que es poco probable que la co-administración de 1 comprimido de anastrozol con otras drogas dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otras drogas mediado por el citocromo P450.

Un estudio de interacción con la warfarina demostró que el anastrozol no posee un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética o sobre la actividad anticoagulante de la warfarina.

Los resultados clínicos y farmacocinéticos de los estudios realizados con la droga han demostrado que el anastrozol no debe ser administrado con tamoxifeno. La co-administración de anastrozol y tamoxifeno da como resultado una reducción en los niveles plasmáticos de anastrozol de un 27% comparado con los niveles alcanzados cuando esta droga se administra sola.

Las terapias conteniendo estrógenos no deberán ser usadas en forma conjunta con anastrozol ya que las mismas pueden disminuir su acción farmacológica.

Interacciones con drogas/pruebas de laboratorio: No se observaron cambios significativos en los resultados de los tests de laboratorio.

Carcinogénesis: un estudio convencional sobre carcinogénesis fue realizado en ratas a las cuales se les administraron dosis de 1,0 a 2,5 mg/kg/día (aproximadamente 10 a 243 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). Cuando se administró esta droga mediante una sonda oral durante 2 años reveló un incremento en la incidencia de adenomas y

carcinomas hepatocelulares y pólipos del estroma uterino en las hembras y adenomas tiroideos en los machos cuando se administraron altas dosis. Un efecto relacionado con un incremento de la dosis fue observado mediante un aumento en la incidencia de hiperplasia ovárica y uterina en las ratas hembras. A una dosis de 25 mg/kg/día, los niveles del AUC 0-24hs en plasma en ratas fueron 110 a 125 veces más alto que el nivel alcanzado en mujeres voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas.

Un estudio separado sobre carcinogenicidad fue realizado en ratones a los que se les administraron dosis orales de 5 a 50 mg/kg/día (aproximadamente de 23 a 243 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base mg/m²) en un lapso mayor de dos años produce un incremento en la incidencia del crecimiento benigno del estroma ovárico, tumores epiteliales y de la granulosa en todos los niveles de dosis. Un efecto relacionado con la dosis fue un aumento en la incidencia de la hiperplasia ovárica el cual fue observado en las hembras. Estos cambios ováricos son considerados como específicos para los roedores de la inhibición de la aromatasa y son de una significación cuestionable para los seres humanos. La incidencia de linfosarcomas se vio incrementada en machos y hembras a altas dosis. Con dosis de 50 mg/kg. /día, los niveles del AUC en plasma en ratones fueron 35 y 40 veces más altos que el nivel exhibido en las voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas.

Mutagénesis: el anastrozol no ha demostrado ser mutagénico en los tests in vitro (Test de Ames y *E.Coli*, CHO-K1 test de mutación genética), o con el test clastogénico también realizado in vitro (test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos), o in vivo pruebas de micronúcleos en ratas.

Alteraciones en la fertilidad: la administración oral de anastrozol en ratas hembras (desde las dos semanas antes del apareamiento hasta el día 7 del embarazo) produjeron una incidencia significativa de infertilidad y redujeron el número de embarazos viables cuando se administraron dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m² y 9 veces más alta que el AUC 0-24hs hallada en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas). La pérdida pre-implantación del huevo o del feto estuvo incrementada con dosis iguales o mayores a los 0,02mg/kg/día (aproximadamente 1/5 de la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). La recuperación de la fertilidad fue observada en la semana siguiente a la 5 semana del período de no dosificación de la medicación, la cual siguió a las 3 semanas del período de dosificación. No se conoce si estos efectos observados en las ratas hembras son indicativos o se correlacionan con las alteraciones de la fertilidad que puedan observarse en los seres humanos.

Estudios clínicos con dosis múltiples de anastrozol realizados en ratas durante 6 meses a las cuales se les administraron dosis iguales o mayores a 1 mg/kg/día, (mostraron una Cmax y un AUC 0-24hs plasmáticas de anastrozol las cuales fueron 9-19 veces más altas que los valores respectivos hallados en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas) dieron como resultado una hipertrofia de los ovarios y la presencia de quistes foliculares. Adicionalmente una hiperplasia uterina fue observada en un estudio de 6 meses de duración realizado en perras a las cuales se les administró dosis iguales o mayores a 1 mg/kg/día (las cuales produjeron una Cmax y un AUC 0-24hs plasmáticas de Anastrozol que fueron 22 y 16 veces más altas que los valores respectivos hallados en mujeres post-menopáusicas a las dosis recomendadas). No se sabe cuales de estos efectos sobre los órganos reproductores de los animales están asociados con alteraciones de la fertilidad en las mujeres pre-menopáusicas.

Embarazo: categoría D.

Lactancia: no se sabe si esta droga es excretada por la leche materna. Debido a que algunas drogas son excretadas por la leche materna, deberán adoptarse las precauciones correspondientes cuando se administre anastrozol en mujeres que se hallen amamantando.

Pacientes geriátricos: Alrededor del 50% de las pacientes reclutadas en dos estudios clínicos tenían una edad mayor o igual a los 65 años de edad. Las pacientes que tenían una edad \geq a los 65 años de edad tuvieron una respuesta tumoral moderadamente mejor y un tiempo de progresión tumoral mayor que las pacientes con una edad <65 años, a pesar del tratamiento al cual fueran randomizadas.

En otros dos estudios clínicos el 50% de las pacientes fueron mayores de 65 años de edad. Las tasas de respuesta y el tiempo de progresión tumoral fueron similares para las pacientes mayores o menores a los 65 años de edad. En un estudio clínico de adyuvancia, el 35% de las pacientes eran menores a los 60 años de edad; el 38% fueron ≥ 60 a ≤ 70 años de edad; y un 27% fueron > 70 años de edad. El número de eventos por grupo de edad fue insuficiente para poder arribar a un análisis valedero de eficacia.



Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

EFECTOS INDESEABLES

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 del tejido conjuntivo y de los huesos	Dolor / rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Depresión.
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	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.
Frecuencia	Clasificación por órgano y sistema	Reacción adversa
	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 las mamas.	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 ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Trastornos hepatobiliares	Incrementos en gamma-gt y bilirrubina. Hepatitis.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria.
	Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos.	Dedo en resorte.
Raras ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema multiforme. Reacción de tipo anafiláctico.
Desconocidas	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 1 mg. Si la hemorragia persiste, se debe considerar una evaluación adicional.

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

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

SOBREDOSIFICACION

No se ha podido determinar una dosis única de anastrozol la cual provoque síntomas que amenacen o pongan en riesgo la vida la vida del paciente.

En ratas se observó un efecto letal luego de administrar una dosis única oral mayor a los 100 mg/kg (aproximadamente 800 veces la dosis recomendada para ser administrada en seres

humanos sobre una base mg/m^2), y esta dosis estuvo asociada con una severa irritación del estómago (necrosis, gastritis, ulceración y hemorragia).

En un estudio de toxicidad oral aguda llevado a cabo en perros la dosis media letal fue de 45 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$.

No se cuenta con un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosificación de anastrozol, por lo tanto, el manejo de estos casos deberá ser sintomático. En el manejo de un caso de sobredosis, deberán tenerse en cuenta los múltiples agentes que puedan haber sido ingeridos. El vómito podrá ser inducido si el paciente se encuentra conciente. La diálisis puede brindar una ayuda en estos casos debido a que el anastrozol no presenta una fuerte unión las proteínas. Medidas de control y cuidados generales, monitoreo frecuente de los signos vitales del paciente, e internación se hallan indicados en estos casos.

En caso de eventual sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Este medicamento le ha sido prescripto solo para su problema actual. Siga las indicaciones y consulte a su médico ante cualquier duda.

PRESENTACIONES

Estuche conteniendo 14, 28, 30, 60, 100, 500 ó 1000 comprimidos recubiertos (los últimos tres, envases hospitalarios).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C (entre 15°C y 30°C). No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° 55.789

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 ▪ (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Tel: 5453-4555

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

www.craveri.com.ar ▪ info@craveri.com.ar

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 // farmacovigilancia@craveri.com.ar

Última fecha de revisión:/...../.....


Fam. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42285121 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.21 14:46:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.21 14:46:43 -03:00

PROSPECTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**CROCINON
Anastrozol 1 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Por favor lea atentamente este recuadro porque contiene información importante para usted

- Este producto sólo se puede obtener mediante venta bajo receta. Por lo tanto, usted debe consultar con su médico antes de comprarlo o utilizarlo.
- No pierda esta información porque podría necesitar volver a leerla.
- Ante cualquier duda debe consultar con su médico y/o farmacéutico.
- Consulte con su médico si no obtiene alivio de los síntomas.
- Consulte con su médico se considera que el medicamento le está generando algún tipo de malestar o daño.
- Si tiene dudas sobre el producto y su médico no pudo resolverlas por favor llame a CRAVERI SAIC: 0800-666-1026 o llame a ANMAT responde: 0800-333-1234. Alternativamente puede completar la ficha de consulta de la página de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>


Índice de la Información contenida en este prospecto:

1. ¿Qué es y qué contiene CROCINON?
2. ¿Para qué se usa CROCINON?
3. ¿Cuándo no debería tomar CROCINON?
4. ¿Cómo tengo que tomar CROCINON?
5. ¿Cuándo debería dejar de tomar CROCINON?
6. ¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o efectos no deseados que podrían ocurrirme con el uso de CROCINON?
7. ¿Cómo debo guardar o almacenar CROCINON?
8. ¿Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

1. ¿Qué es y qué contiene CROCINON?

CROCINON es un medicamento antineoplásico (anticancerígeno) con acción antiestrogénica (reduce la cantidad de estrógeno, la hormona femenina). El medicamento contiene anastrozol, una sustancia que inhibe una enzima llamada aromatasas. CROCINON se comercializa en forma de comprimidos.

CROCINON contiene Anastrozol 1,0 mg; Lactosa 47,0 mg; Celulosa microcristalina 23,4 mg; Almidón de maíz pregelatinizado 20,0 mg; Almidón glicolato de sodio 3,0 mg; Polivinipirrolidona K30 4,0 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg; Opadry II blanco 3,0 mg; Polietilenglicol 6000 0,3 mg.


Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

CROCINON se comercializa en envases conteniendo 14, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos y en envases hospitalarios conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

2. ¿Para qué se usa CROCINON?

CROCINON es un medicamento en forma de comprimidos que se usa para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas.

3. ¿Cuándo no debería tomar CROCINON?

No tome CROCINON:

- Si usted es alérgica al anastrozol o a cualquiera de las otras sustancias que contiene el comprimido,
- Si usted es alérgica a la lactosa (el comprimido contiene esta sustancia),
- Si usted no está en la menopausia,
- Si usted está embarazada o amamantando,
- Si usted tiene enfermedad de los riñones,
- Si usted tiene enfermedad del hígado,
- Si usted tiene alteraciones de los huesos o algún grado de osteoporosis,
- Si usted está tomando tamoxifeno (un medicamento que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama),
- Si usted maneja máquinas o vehículos (es poco probable, pero en algunas pacientes el medicamento podría generar cierta debilidad general o somnolencia),
- Si usted practica deportes de competición (podría dar positiva la prueba de antidoping),
- Si usted está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta y plantas medicinales. Esto se debe a que el anastrozol puede afectar a la actividad de otros medicamentos, y algunos medicamentos pueden presentar un efecto sobre anastrozol. No tome CROCINON si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:
 - Ciertos medicamentos empleados para tratar el cáncer de mama (moduladores selectivos del receptor estrogénico), por ejemplo, medicamentos que contienen tamoxifeno. Esto se debe a que estos medicamentos pueden hacer que anastrozol deje de actuar adecuadamente.
 - Medicamentos que contengan estrógenos, como la terapia hormonal de sustitución (THS).
 - Un medicamento conocido como un "análogo de la LHRH". Esto incluye gonadorelina, busarelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina. Estos medicamentos se utilizan para tratar el cáncer de mama, algunas alteraciones ginecológicas y trastornos de fertilidad.

4. ¿Cómo debo tomar CROCINON?

Usted debe tomar CROCINON de acuerdo a la recomendación de su médico. La dosis habitual es un (1) comprimido por día durante varios meses o años. El comprimido se debe tomar entero (no masticar, romper ni disolver) con un vaso de agua en cualquier momento del día (antes, durante o después de las comidas).

Si usted se olvidó de tomar un comprimido un día no debe tomar dos comprimidos el día siguiente para tratar de compensar la dosis olvidada.

5. ¿Cuándo debo dejar de tomar CROCINON?

Usted debe dejar de tomar CROCINON si luego de iniciado el tratamiento no se obtienen los resultados deseados, pero es muy importante que nunca suspenda el tratamiento sin antes haber consultado con su médico.

Es importante que deje de tomar el medicamento si usted nota o le parece que el medicamento le está produciendo alguna cosa rara o molestia. Consulte siempre inmediatamente con su médico.

Preste especial atención a alteraciones de la piel que pudieran aparecer con el uso del medicamento o reacciones de alergia severa. Abandone la toma y consulte inmediatamente con su médico.

6. ¿Cuáles son las posibles reacciones secundarias o efectos no deseados que podrían ocurrirme con el uso de CROCINON?

7.

Al igual que todos los medicamentos CROCINON puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones secundarias o cosas no deseadas que le pueden pasar luego de la ingesta de CROCINON son:

1- Efectos adversos muy frecuentes


- Dolor de cabeza.
- Sofocos.
- Sensación de mareo.
- Náuseas.
- Erupción cutánea.
- Dolor o rigidez en las articulaciones.
- Inflamación de las articulaciones (artritis).
- Debilidad.
- Pérdida ósea (osteoporosis).
- Alteraciones de la conducta (depresión).

2- Efectos adversos frecuentes

- Pérdida de apetito.
- Aumento del colesterol.
- Somnolencia.
- Síndrome del túnel carpiano (hormigueo, dolor, sensación de frío, debilidad en zonas de la mano).
- Diarrea.
- Vómitos.
- Debilitamiento del pelo (pérdida de cabello).
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) incluyendo cara, labios o lengua.
- Dolor óseo.
- Sequedad vaginal.
- Hemorragia vaginal (normalmente en las primeras semanas de tratamiento - si la hemorragia continúa, hable con su médico).

3- Efectos adversos poco frecuentes

- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Urticaria o ronchas en la piel.



Fern. Carolina Spizziri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

Alteraciones en los dedos de las manos (dedo en resorte).

4- Efectos adversos raros

Inflamación rara de la piel que puede incluir manchas rojas o ampollas.
Erupción cutánea provocada por hipersensibilidad (esto puede ser debido a una reacción alérgica).
Inflamación de los vasos sanguíneos pequeños provocando coloración roja o púrpura de la piel. Muy raramente pueden tener lugar síntomas de dolor articular, de estómago y de riñones; esto se conoce como "púrpura de Schönlein-Henoch".

5- Efectos adversos muy raros

Una reacción cutánea extremadamente grave con úlceras o ampollas en la piel. Esto se conoce como "síndrome de Stevens-Johnson".
Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) con hinchazón de la garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar. Esto se conoce como "angioedema".

Si le ocurre alguno de estos efectos raros o muy raros, llame a una ambulancia o acuda a un médico inmediatamente. Puede que necesite algún tratamiento médico urgente.

8. ¿Cómo debo guardar o almacenar CROCINON?

El medicamento no requiere de condiciones especiales de guardado o almacenado, pero se recomienda un lugar fresco (entre 15 y 30 grados) y seco lejos del alcance de los niños.

Recuerde que este medicamento no puede ser usado luego de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento del envase hace referencia al último día del mes de vencimiento y sólo hasta ese día se puede consumir el medicamento.

9. ¿Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

En cualquiera de los casos debe consultar inmediatamente con su médico o dirigirse a alguno de los centros especializados en el manejo de intoxicaciones que se mencionan a continuación:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 /2247 // 0800-444-8694

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 // 0800-333-0160

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) (011) 4808-2655 / 4801-7767

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.
- No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.
- Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.



Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° 55.789

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 . (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Tel: 5453-4555

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

www.craveri.com.ar . info@craveri.com.ar

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 // farmacovigilancia@craveri.com.ar

Última fecha de revisión:/...../.....


Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Acreditada
CRAVERI S.A.I.C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-42285121 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.21 14:46:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.21 14:46:55 -03:00