



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-10674346-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-10674346-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTENK SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CEFER / ANASTROZOL, Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ANASTROZOL 1 mg; aprobada por Certificado N° 55.347.

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 BIOTENK SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CEFER / ANASTROZOL, Forma Farmacéutica y Concentración COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ANASTROZOL 1 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-21486804-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-21486833-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.347, 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 prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-10674346-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.04.18 13:29:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.18 13:29:14 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

1.- ¿Qué es el Anastrozol y para que se utiliza?

El Anastrozol está indicado para el tratamiento de tumores malignos mamarios en mujeres post-menopáusicas.

2.- No debe administrarse Anastrozol en:

- Mujeres pre-menopáusicas, embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con ciertos trastornos o enfermedades hepáticas moderadas o graves.
- Pacientes con ciertos trastornos o enfermedades renales graves.
- Pacientes que estén tomando medicamentos que contengan tamoxifeno o estrógenos, como por ejemplo terapia hormonal sustitutiva.
- Niños
- Situaciones en las que haya presentado una reacción alérgica al Anastrozol o a cualquiera de sus componentes.

Tenga especial cuidado con Anastrozol: antes de tomar este medicamento, comunique a su médico si:

- Presenta un historial clínico o padece alguna alteración, que afecte a la integridad o la estructura de sus huesos.
- Está tomando cualquier análogo de la LHRH (medicamentos empleados para tratar determinadas patologías de la mama, algunos trastornos ginecológicos e infertilidad)
- Está siendo tratada con tamoxifeno, ya que éste puede disminuir el efecto del Anastrozol.
- Padece alguna alteración o enfermedad hepática o renal.

El Anastrozol disminuye los niveles de hormonas femeninas y esto puede conducir a una pérdida del contenido mineral de los huesos, lo que puede reducir su fortaleza.

En caso de ingresar en un hospital comunique al personal sanitario que está tomando Anastrozol.

Embarazo y lactancia: consulte a su médico y/o farmacéutico antes de utilizar un medicamento.

Uso en niños: consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas: es improbable que estos comprimidos afecten de forma negativa su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria; sin embargo, ocasionalmente algunas pacientes pueden sentir debilidad o somnolencia. Si esto le ocurriera, consulte con su médico.

Uso de otros medicamentos: Informe a su médico si está utilizando, o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Ciertas medicamentos, pueden interactuar con el Anastrozol, en estos casos puede resultar necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de los medicamentos. Es especialmente importante que informe a su médico si


Farma Silvia G. Balanion
División Técnica AN 8753
APROBADO D.N.I. 12.075.079
BIOTENK S.A.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

utiliza alguno de los siguientes medicamentos: tamoxifeno o estrógenos (hormonales sexuales femeninas)

3.- ¿Cómo tomar CEFER – Anastrozol?

Siga estas instrucciones a menos que su médico le haya dado otras indicaciones distintas. Recuerde tomar su medicamento.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con CEFER-Anastrozol. No suspender el tratamiento antes de que su médico se lo indique.

Dosis habitual:

- En adultos (incluyendo ancianas), la dosis habitual es de 1 comprimido diario.
- En pacientes con alteración leve/moderada de riñón o alteración de hígado leve, la dosis habitual es igualmente 1 comprimido diario.
- Ingiera el comprimido entero con la ayuda de agua.
- Intente tomar el comprimido a la misma hora cada día.
- NO deje de tomar sus comprimidos incluso si se siente bien, a menos que su médico se lo indique.

a- Si toma más CEFER-Anastrozol del que debiera:

Si ingiere una dosis superior a la normal, contáctese con su médico u hospital más próximo.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica.

b- Si olvida tomar CEFER-Anastrozol:

Deberá tomar CEFER-Anastrozol, tal como ha sido prescrito, no obstante, si olvida una dosis no ingiera un comprimido adicional, simplemente continúe con su tratamiento habitual.

4.- Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, CEFER- Anastrozol puede tener efectos adversos. Informe a su médico si piensa que tiene estos o cualquier otro problema con su tratamiento:

- Muy habitual (>10%)
 - Alteraciones vasculares: sofocos
 - Alteraciones del sistema nervioso: depresión
- Habitual (≥ 1 y <10%)
 - Alteraciones generales: debilidad
 - Alteraciones de los músculos y huesos: dolor o rigidez en las articulaciones
 - Alteraciones del sistema reproductor: sequedad vaginal
 - Alteraciones de la piel: debilitamiento del pelo, erupción
 - Alteraciones gastrointestinales: náuseas, diarrea
 - Alteraciones del sistema nervioso: dolor de cabeza.
- No Habitual (≥ 0.1 y <1%)
 - Alteraciones del sistema reproductor: hemorragia vaginal
 - Alteraciones del sistema metabólico: pérdida de apetito, aumento del nivel de colesterol en sangre.
 - Alteraciones gastrointestinales: vómitos
 - Alteraciones del sistema nervioso: somnolencia.

Farm. Silyia G. Balanian

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

BIOTENK S.A.

- Muy raro (<0.01%)

Alteraciones de la piel: reacciones graves en la piel (síndrome de Stevens-Johnson) con lesiones, úlceras o vesículas. Reacción alérgica con hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta (angioedema), lo cual puede causar dificultad al tragar y/o respirar. Urticaria.

El Anastrozol disminuye los niveles de hormonas femeninas y esto puede conducir a una pérdida del contenido mineral de los huesos, lo que puede reducir su fortaleza y en algunos casos, producir fracturas.

Si se observa cualquier otra reacción no descripta en este prospecto, consulte a su médico.

5.- Conservación de CEFER-Anastrozol

Mantenga el producto fuera del alcance de los niños y a las condiciones indicadas en Conservación.

Presentaciones: Envases conteniendo 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56 y 60, Comprimidos Recubiertos.

Envase Hospitalario conteniendo 100, 250, 280, 500, 1000, 1400, y 2800 Comprimidos Recubiertos.

Conservación: CEFER Comprimidos Recubiertos debe ser conservado a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C, en lugar seco y en su estuche original.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PREESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS.**

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55347

Director técnico: Silvia G. Balanian - Farmacéutica

Laboratorio BIOTENK S.A

Zuviría 5747, C.A.B.A.

Fecha de última revisión: Enero 2022


Farm. Silvia G. Balanian
Dirección Técnica M.N. 9258
APODERADO D.N.I. 12.079.379
BIOTENK S.A.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10674346 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.07 21:04:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.07 21:04:32 -03:00

CEFER
ANASTROZOL
1.0 mg
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

Composición:

Cada comprimido Recubierto contiene:

ANASTROZOL 1.0 mg

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Almidón de maíz, Almidón glicolato de sodio, Povidona K 30, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Aceite de castor, Talco, y Dióxido de Titanio c.s

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anitineoplásico, antiestrógeno (inhibidor no esteroideo potente y selectivo de la aromatasa) (Código ATC: L02BG)

INDICACIONES

El Anastrozol está indicado como tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios tempranos en mujeres post-menopáusicas con receptores hormonales positivos.

La efectividad de esta droga en estadios tempranos de la enfermedad está basada sobre un análisis de recurrencia y sobrevida libre de enfermedad en pacientes tratadas durante un período de tiempo con una duración media de 31 meses. Se necesitarán seguimientos más prolongados en el tiempo para determinar en las pacientes estudiadas la eficacia del producto a largo plazo.

El Anastrozol está indicado como primera línea de tratamiento en mujeres post-menopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos con cáncer de mama localmente avanzado o metastático.

Esta medicación también estará indicado como en el tratamiento de mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado, las cuales hayan evidenciado una progresión de enfermedad luego de haber recibido tratamiento con tamoxifeno. Las pacientes con cáncer de mama con receptores estrogénicos negativos (RE negativos) y aquellas que no responden a la terapia previa con tamoxifeno raramente respondieron al tratamiento con Anastrozol.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción: muchos tumores de mama poseen receptores estrogénicos y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por los estrógenos. En mujeres post-menopáusicas la principal fuente de estrógenos circulanés (fundamentalmente estradiol) es la conversión de la androstenediona generada por las adrenales a estrona por la aromatasa presente en los tejidos


Farm. Silvia G. Bolognani
IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT
APODERADO D.N.I. 12.079.879
BIOTENK S.A.

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 ovariectomía 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 inhibición de la actividad de la aromatasa es debida primariamente al Anastrozol como droga madre. Los estudios realizados con la droga radiomarcada ha demostrado que el Anastrozol administrado por vía oral se absorbe muy bien dentro de la circulación sistémica con un 83% a 85% de recuperación de la droga radiomarcada en orina y en heces. Los alimentos no afectan la absorción de la droga.

La eliminación del Anastrozol es primariamente o principalmente por vía del metabolismo hepático (aproximadamente 85%), y en menor grado por excreción renal (aproximadamente 11%), y posee una vida media Terminal de eliminación de aproximadamente 50 horas en mujeres post-menopáusicas.

El principal metabolito circulante del Anastrozol es el triazol pero no tiene actividad farmacológica. Los parámetros farmacocinéticos del Anastrozol son lineales en un rango de dosis de 1 a 20 mg y no cambian con las dosificaciones repetidas. En concordancia con la vida media de eliminación Terminal de aproximadamente 2 días, las concentraciones plasmáticas alcanzan niveles de estado estacionario en alrededor de 7 días de tratamiento recibiendo una dosis diaria, estos niveles en estado estacionario son 3 a 4 veces mayores que los observados, luego de una dosis única de Anastrozol.

El Anastrozol en el rango terapéutico, se une en un 40% a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y excreción: Los estudios realizados en mujeres post-menopáusicas demostraron que el Anastrozol es extensamente metabolizado, con una excreción urinaria de droga inalterada de alrededor de 10%, dentro de las 72 horas de administración de la dosis, y el remanente (alrededor del 60% de la dosis) es excretado por la orina como metabolitos. El metabolismo del Anastrozol ocurre por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronización. Tres metabolitos del Anastrozol han sido identificados en el plasma y en la orina humana. Los metabolitos conocidos son el triazol, un glucurónido conjugado del hidroxianastrozol y un glucurónido conjugado del anastrozol mismo. Algunos metabolitos menores (menos del 5% de la dosis radioactiva), no han sido identificados.

Debido a que la eliminación renal no es una vía de eliminación importante, el clearance corporal total de anastrozol permanece inalterado aún en insuficiencia


Farm. Silvia G. Balanian
Dirección Técnica M.N. 9258
BIOTENK S.A.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

renal grave (clearance de creatinina menor a $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$), un ajuste de dosis es innecesario en pacientes con alteraciones o disfunciones renales. Ajustes en la dosis son también innecesarios en pacientes con cirrosis hepática estable.

Pacientes especiales:

Ancianos: la farmacocinética del Anastrozol ha sido investigada en mujeres voluntarias post-menopáusicas y en pacientes con cáncer de mama. No se han observado efectos relacionados con la edad en pacientes con un rango de edad de > 50 a <80 años.

Raza: los niveles de estradiol y de sulfato de estrona fueron similares entre las mujeres post-menopáusicas japonesas y caucásicas las cuales recibieron 1 mg de Anastrozol diario durante 16 días. Las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario en mujeres post-menopáusicas japonesas y caucásicas fueron de 25.7 y $30.4\text{ ng}/\text{ml}$ respectivamente.

Insuficiencia renal: la farmacocinética del Anastrozol ha sido investigada en sujetos con insuficiencia renal. El clearance renal de Anastrozol disminuyó en forma proporcional con el clearance de creatinina y fue aproximadamente un 50% más bajo en voluntarios con alteraciones severas en su función renal (clearance de creatinina $< 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$) comparado con los controles. Debido a que solamente el 10% del Anastrozol es excretado en forma inalterada por la orina, la reducción del clearance renal no influencia el clearance corporal total.

Insuficiencia hepática: el metabolismo hepático es el responsable de la eliminación del 85% del Anastrozol. La farmacocinética del Anastrozol ha sido investigada en sujetos con cirrosis hepática por abuso de alcohol. El clearance oral aparente de Anastrozol (CL/F) fue aproximadamente un 30% más bajo en sujetos con cirrosis hepática estable que en los sujetos control con función hepática normal. Sin embargo las concentraciones plasmáticas de anastrozol en los sujetos con cirrosis hepática estable estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en los sujetos normales de acuerdo a los estudios clínicos, debido a ello no es necesario un ajuste en la dosis.

Interacciones con otras drogas: el Anastrozol inhibe las reacciones catalizadas por la 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 la citocromo P450 2A6 ó 2D6 in Vitro. La administración de una dosis única de $30\text{ mg}/\text{kg}$ o dosis múltiples de $10\text{ mg}/\text{kg}$ 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 co-administración de 1 mg de Anastrozol con otras drogas pudiese dar como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por la citocromo P450.


Farm. Silvia G. Balanian
Dirección Técnica M.N. 9258
APODERADO D.N.I. 12.079.379

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

La co-administración 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 co-administración 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 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 coricoesteroides: 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 coricoesteroides. Todas las dosis de Anastrozol no afectaron la secreción basal de coricoesteroides, 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.

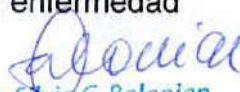
Otros efectos endócrinos: los estudios clínicos realizados con dosis múltiples diarias de 5 y 10 mg de Anastrozol, y en los que se efectuaron determinaciones sobre la hormona estimulante tiroidea (TSH), no se observaron incrementos en los valores de TSH luego de la administración de Anastrozol. El Anastrozol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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria usualmente utilizada de Anastrozol es de 1 mg diario (1 comprimido por día). En pacientes con cáncer de mama avanzado, el Anastrozol debe ser continuado hasta la progresión tumoral.

Como tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano, en mujeres post menopáusicas, la duración óptima de la terapia es aún desconocida. La duración media de la terapia de acuerdo al tiempo de análisis de datos fue de 31 meses.

Pacientes con insuficiencia hepática: el metabolismo hepático es responsable de aproximadamente el 85% de eliminación de Anastrozol. Aunque el clearance de Anastrozol estuvo disminuído en pacientes con cirrosis hepática debida al abuso de alcohol, no obstante las concentraciones plasmáticas de Anastrozol permanecieron en los valores o rangos usuales para los pacientes sin enfermedad


Farm. Silvia G. Balanian
Dirección Técnica M.N. 9258
APODERADO D.N.I. 12.079.879

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

hepática. Por lo tanto no se recomiendan cambios o ajustes en la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, sin embargo, estos pacientes deberán ser monitoreados por la aparición de efectos secundarios. Esta medicación no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal: no son necesarios cambios en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Uso en pacientes ancianos: no son necesarios ajustes en la dosis en este tipo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo, o a cualquiera de los componentes de este producto.

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 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 aumentadas en ratas a la que se le administraron dosis de 0.1 mg/kg/día o más.

Se observó evidencia de fototoxicidad, incluyendo desarrollo fetal retardado (ejemplo 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 0-24 horas 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 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.


Farm. Silvia G. Bolanias
Dirección Técnica M.N. 9258
APODERADO D.N.I. 12.079.879
BIOTENK S.R.L.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

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 antineoplásicas.

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 las citocromos P450 1A, 2C8/9 y 3 A4 pero sólo a concentraciones relativamente elevadas. El Anastrozol no inhibe la citocromo P450 2 A6, ó 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 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 medado por la 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 farmacocinéticas 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 test de laboratorio.

Carcinogénesis: un estudio convencional sobre carcinogénesis fue realizado a 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 ratas hembras. A una dosis de 25 mg/Kg/día, los niveles del AUC 0-24 horas en plasma en ratas fueron 110 a 125 veces más alto que el nivel alcanzado en mujeres voluntaria 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

Silvia G. Enlanian
Farm. Silvia G. Enlanian
Dirección Técnica M.N. 9258
APODERADO D.N. 12.079.879

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base mg/m^2) 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 la 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 cuestionada para los seres humanos. La incidencia de linfosarcomas se vió incrementada en machos y hembras a altas dosis. Con dosis de $50 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{día}$, 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 $1 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{día}$ (aproximadamente 10 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2 y 9 veces más alta que el AUC 0-24 horas hallada en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas). La pérdida pre-implantación del huevo o feto estuvo incrementada con dosis iguales o mayores a los $0.02 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{día}$ (aproximadamente $1/5$ de la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2). La recuperación de la fertilidad fue recuperada 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 $1 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{día}$, mostraron una C_{max} y un AUC 0-24 horas plasmáticas de Anastrozol las cuales fueron 9-19 veces más altas que los valores respectivos hallados en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas y 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 $1 \text{ mg}/\text{Kg}/\text{día}$ (las cuales produjeron una C_{max} y un AUC 0-24 horas 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


Fam. Silvia G. Bolarian
Dirección Técnica M.N. 9258
APODERADO D.N.I. 12.079.879
BIOTENR S.A.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

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 \geq 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 de edad, a pesar del tratamiento al cual fueron randomizadas.

En otros dos estudios clínicos el 50% de las pacientes fueron $>$ de 65 años de edad. Las tasas de respuestas 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 advuvancia, el 35% de las pacientes eran $<$ a los 60 años de edad; el 38% fueron de \geq 60 a \leq 70 años de edad y un 27% fueron $>$ a los 70 años de edad. El número de eventos por grupo de edad fue insuficiente para poder arribar a un análisis valedero de eficacia.

REACCIONES ADVERSAS

Terapia adyuvante: los siguientes eventos adversos se observaron con una incidencia de al menos un 5% durante el tratamiento o dentro de los 14 días de finalización del tratamiento.

CORPORALES	%
Astenia	17
Dolor	15
Dolor de espalda	8
Cefaleas	9
Dolor abdominal	7
Infecciones	7
Lesiones accidentales	7
Síndrome gripal	5
Dolor torácico	5
CARDIOVASCULARES	%
Vasodilatación	35
Hipertensión	9
DIGESTIVOS	%
Náuseas	10
Constipación	7
Diarrea	7
Dispepsia	5
Alteraciones gastrointestinales	5
HEMATICOS-LINFATICOS	%
Linfoedema	9


 Faria, Silvia G. Balanian
 Dirección Técnica M.N. 9258
 APODERADO D.N.I. 12.078.879

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

METABOLICOS-NUTRICIONALES	%
Edema periférico	8
Aumento de peso	8
Hipercolesterolemia	7
SISTEMA NERVIOSO	%
Depresión	≥ 10
Insomnio	9
Vértigo	6
Ansiedad	5
Parestesias	6
RESPIRATORIOS	%
faringitis	12
Tos incrementada	7
Disnea	6
PIEL Y FANERAS	%
Rash	10
Sudoración	4
UROGENITAL	%
Leucorrea	2
Infección del tracto urinario	6
Dolor mamario	7
Vulvovaginitis	6

Episodios de fracturas no patológicas fueron más frecuentemente observados en los pacientes tratados con Anastrozol en un 7%

Primera línea de tratamiento: se evidenciaron los siguientes eventos adversos de acuerdo a lo reportado en los diferentes estudios clínicos.

CORPORALES	%
Astenia	16
Dolor	14
Dolor de espalda	12
Cefaleas	9
Dolor abdominal	8
Dolor torácico	7
Síndrome gripal	7
Dolor pélvico	5
CARDIOVASCULARES	%
Vasodilatación	25
Hipertensión	5
DIGESTIVOS	%
Náuseas	19
Constipación	8
Diarrea	9


Fkm. Silvia G. Balanian
 Dirección Técnica M.N. 9258
 APODERADO D.N.J. 12.079.879

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

Vómitos	8
Anorexia	5
METABOLICOS-NUTRICIONALES	%
Edema perisférico	8
SISTEMA NERVIOSO	%
Vértigo	6
Insomnio	6
Depresión	≥ 10
Hipertonía	3
RESPIRATORIOS	%
faringitis	10
Tos incrementada	11
Disnea	10
PIEL Y FANERAS	%
Rash	8
UROGENITAL	%
Leucorrea	9

Otros eventos adversos reportados fueron:

EVENTO ADVERSO	%
Depresión	≥ 10
Inflamación tumoral	3
Enfermedad tromboembólica Venosa	4
Coronaria y cerebral	*
Alteraciones gastrointestinales	**
Flashes de calor	34
Sequedad vaginal	26
Letargia	2
Sangrado vaginal	1
Aumento de peso	1
	2

* Incluye embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis de la vena retiniana

** Incluye infarto de miocardio, isquemia de miocardio, angor pectoris, accidente cerebrovascular, cerebral isquémico.

Segunda línea de tratamiento: de acuerdo a los ensayos clínicos se reportaron los siguientes eventos adversos.

EVENTO ADVERSO	%
Astenia	16
Náuseas	16
Cefaleas	13
Flashes de calor	12



Firma: Silvia G. Bolanin
Dirección Técnica M.N. 9258
BIOTENK S.R.L.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

Dolor de espalda	11
Disnea	9
Vómitos	9
Tos incrementada	8
Diarrea	8
Constipación	7
Dolor abdominal	7
Anorexia	7
Dolor óseo	6
Faringitis	6
Vértigo	6
Rash	6
Boca seca	6
Edema perisférico	5
Dolor pélvico	5
Depresión	≥ 10
Dolor torácico	5
Parestesias	5
Hemorragias vaginal	2
Aumento de peso	2
Sudoración	2
Incremento de apetito	0

Otros efectos adversos de observación menos frecuente del 2 al 5% fueron:

Corporales: síndrome gripal, fiebre, dolor en el cuello, malestar, lesiones accidentales, infecciones.

Hepáticos: aumento de los valores séricos de δ GT, SGOT, SGPT

Hematológicos: anemia, leucopenia.

Metabólicos y nutricionales: aumento de los valores de FAL, aumento de peso. Los niveles séricos del colesterol total se vieron incrementados en un 0.5 mmol/L, entre los pacientes tratados con Anastrozol. Los incrementos observados en el colesterol LDL, pueden haber contribuido a estos cambios.

Músculo-esqueléticos: mialgias, artralgias, fracturas patológicas.

Nerviosos: somnolencia, confusión, insomnio, ansiedad, nerviosismo.

Respiratorios: sinusitis, bronquitis, rinitis.

Piel y faneras: disminución del cabello, prurito

Urogenital: infecciones del tracto urinario, dolor mamario.

Las hemorragias vaginales han sido reportadas infrecuentemente, durante las primeras semanas de tratamiento principalmente en aquellos pacientes que recibieron una terapia hormonal previa al Anastrozol. Si el sangrado persiste deberá considerarse realizar una evaluación del paciente.

Durante los estudios clínicos realizados con la droga y la experiencia post-marketing con la misma se reportaron episodios de dolor articular y rigidez muscular en las pacientes tratadas con dicha medicación.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvia G. Eslanian
APODERADO D.N.I. 12.079.879
RUTENR 9**

Episodios de rash y algunos casos muy raros de alteraciones mucocutáneas tales como eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson.

SOBREDOSIFICACION

Se han llevado a cabo estudios clínicos, con dosis mayores a los 60 mg, administrados en una dosis única, en voluntarios masculinos sanos, dosis superiores a los 10 mg fueron administradas en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado, siendo estas dosis bien toleradas.

No se ha podido determinar una dosis de Anastrozol la cual provoque síntomas que amenacen ó pongan en riesgo 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/m²), 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 mg/Kg/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 a las proteínas. Medidas de control y cuidados generales, monitoreo frecuente de los signos vitales del paciente e internación se hallan indicados en estos casos.

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 D. Juan P. Garrahan: Tel.: (011)4941-6191/6012

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Te.: (011) 4801-5555

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


Farm. Silvia G. Balanian
Dirección Técnica M.N. 9258
APODERADO D.N.I. 12.079.879
RISTENK S.A.

IF-2022-11220169-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10674346 PROSP

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.07 21:04:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.07 21:04:23 -03:00