

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ANASTROZOL

#### COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg

#### COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene:

Anastrozol 1 mg

Excipientes: (lactosa, povidona K30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio) c.s.

#### VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico

Inhibidor Aromatasa

#### INDICACIONES:

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres post menopáusicas cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con Tamoxifeno u otros antiestrogénicos. No se ha demostrado la eficacia de Anastrozol en pacientes con receptores de estrógeno negativos, a menos que hayan presentado previamente una respuesta positiva al Tamoxifeno. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama invasivo incipiente en mujeres post-menopáusicas con receptores de estrógenos positivos que no pueden recibir un tratamiento con Tamoxifeno debido a un elevado riesgo de tromboembolia o anormalidades endometriales. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente en mujeres post-menopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido un tratamiento adyuvante con el Tamoxifeno durante 2 a 3 años.

#### FARMACOLOGÍA

##### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

Anastrozol es un potente inhibidor no hormonal de aromatasa y altamente selectivo. En mujeres post menopausia, es producido estradiol a partir de la conversión de androstenediona en estrena a través del complejo enzimático aromatasa en los tejidos periféricos. Seguidamente la estrena es convertida en estradiol. Fue demostrado que la reducción de los niveles de estradiol circulante produce un efecto benéfico en mujeres con cáncer de mamas. Las mujeres post menopausia, el Anastrozol en dosis diaria de 1 mg, produce supresión de estradiol superior a un 80%, usándose un método altamente sensible.

Anastrozol no posee actividad progestagénica, androgénica o estrogénica.

Dosis diarias de Anastrozol de hasta 10 mg no poseen ningún efecto en la secreción de cortisol o de aldosterona media antes o después del test de provocación con ACTH estandarizado. Por esta razón, no es necesario administrar suplementos de corticoides.

Un programa extenso de estudios clínicos de Fase III mostro que Anastrozol es un tratamiento eficaz de cáncer de mama inicial y de cáncer de mama avanzado, adecuado para terapia endocrina, en mujeres post menopausia.

En un estudio amplio de fase III, realizado a 9366 mujeres post menopausia con cáncer de mama operable, fue demostrado que Anastrozol es estadísticamente superior a Tamoxifeno en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad. La incidencia de cáncer de mama contra lateral ha presentado reducción estadísticamente significativa para Anastrozol comparado con Tamoxifeno. El tiempo para recaída a distancia también fue numéricamente superior para el Anastrozol. La combinación de Anastrozol y Tamoxifeno no demostró beneficio relacionado a la eficacia en comparación con Tamoxifeno solo.

Para la población con receptor hormonal positivo, definida de forma prospectiva, fue observada superioridad estadística para la sobrevida libre de enfermedad a favor de Anastrozol versus Tamoxifeno. Nuevamente, la combinación de Anastrozol y Tamoxifeno no demuestra beneficios relacionados a la eficacia en comparación con Tamoxifeno aislado en este grupo de pacientes.

#### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:**

La absorción de Anastrozol es rápida y la concentración plasmática máxima ocurre típicamente dentro de 2 horas a partir de la administración en condiciones de ayuno. Anastrozol es eliminado lentamente, con una vida media de eliminación de 40 a 50 horas. Los alimentos reducen levemente la tasa de absorción, más no la extensión de la absorción. No se espera que una pequeña alteración de la tasa de absorción resulte en un efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio dinámico durante la administración de una dosis diaria de Anastrozol. Después de 7 dosis (dosis de 1 mg/día) son obtenidos aproximadamente 90 a 95% de las concentraciones plasmáticas de Anastrozol en estado equilibrio dinámico. No existe evidencia de que los parámetros farmacocinéticos de Anastrozol dependan del tiempo o la dosis.

La farmacocinética de Anastrozol es independiente de la edad de las mujeres en post menopausia. La farmacocinética no fue estudiada en niños.

Anastrozol presenta solo 40% unión a proteínas plasmáticas.

Anastrozol es metabolizado extensivamente por las mujeres post menopausia siendo que menos del 10% de la dosis es excretada por la orina bajo su forma inalterada hasta 72 horas de la administración. El metabolismo de Anastrozol ocurre por N-desalquilación, hidroxilación y glicuronidación. Los metabolitos son excretados primariamente a través de la orina. El triazol, el principal metabolito en plasma y orina, no inhibe la aromataasa. La depuración oral aparente de Anastrozol en voluntarios con cirrosis hepática o insuficiencia renal estable situándose dentro del intervalo observado en voluntarios normales.

#### **TOXICOLOGÍA**

**Toxicología Aguda:** Los estudios de toxicidad aguda en roedores, a dosis letal mediana de Anastrozol fue superior a 100 mg/Kg/día por la vía intraperitoneal. El estudio de toxicidad aguda oral en perros, la dosis letal mediana fue superior a 45 mg/Kg/día.

**Toxicidad Crónica:** Los estudios de toxicidad de dosis múltiples utilizaron ratas y perros. No fueron establecidos los niveles, sus efectos para Anastrozol en estudios de toxicidad, más los efectos que fueron observados con una dosis baja (1 mg/Kg/día) y con las dosis medias (perros: 3mg/Kg/día; ratas: 5mg/Kg/día), relacionándose con las prioridades farmacológicas o por inducción enzimática de Anastrozol y no fueron acompañadas por alteraciones tóxicas o degenerativas.

**Toxicología Reproductiva:** La administración oral de Anastrozol en ratas y conejas preñadas no produjo efectos teratogénicos en dosis de hasta 1,0 y 0,2 mg/Kg/día, respectivamente. Los efectos que fueron observados (aumento de la placenta en ratas y fracaso del embarazo en las conejas), estaban relacionados con la farmacología del compuesto. La administración oral de Anastrozol en las ratas llevo a alta incidencia de infertilidad con la dosis de 1 mg/Kg/día y aumento de pérdida pre-implantación con una dosis de 0,02mg/Kg/día. Estos efectos estaban relacionados con la farmacología del compuesto 10034AA, y fueron completamente revertidos 5 semanas después de terminado el tratamiento.

La sobrevivencia de las crías de las ratas que recibieron Anastrozol en dosis  $\geq 0,02$  mg/Kg/día (a partir del día 17 de gestación a día 22 después del parto) fueron comprometidas. Esos efectos fueron relacionados con los efectos farmacológicos del compuesto al nacer. No hubo reacciones adversas con el compuesto en el desempeño reproductivo de la primera generación de crías, atribuibles al tratamiento materno con Anastrozol.

### **CARCINOGENICIDAD**

Un estudio de dos años sobre oncogenicidad en ratas resultó en un aumento de la incidencia de neoplasias hepáticas y pólipos estromas uterinos en el género femenino, y adenomas de tiroides en machos con una dosis elevada (25 mg/Kg/día) solamente. Esas alteraciones ocurren con una dosis que representa una exposición 100 veces superior a lo que ocurre con las dosis terapéuticas en humanos, y no son consideradas de relevancia clínica.

Un estudio de dos años sobre oncogenicidad en ratones, resultó en la inducción de tumores de ovarios benignos y modificaciones en la incidencia de neoplasias linforeticulares (menos sarcomas histiocíticos en las féminas y más muertes resultantes de linfomas). Esas alteraciones son consideradas consecuencia de la incubación específica de aromatasa en ratones, sin relevancia clínica el tratamiento.

### **CONTRAINDICACIONES:**

Anastrozol está contraindicado:

- Durante el embarazo y lactancia.
- Pacientes con hipersensibilidad a Anastrozol y/o a alguno de sus componentes.

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

No se recomienda el uso de Anastrozol en niños porque la seguridad y eficacia no están bien establecidas en este grupo de pacientes. Anastrozol no fue investigado en pacientes con insuficiencia renal o hepática severa. El riesgo/beneficio potencial para tales pacientes debe ser cuidadosamente evaluado antes de su administración.

**CAPACIDAD PARA DIRIGIR VEHÍCULOS Y/O MANEJAR MÁQUINAS:**

Es probable que Anastrozol comprometa la capacidad de dirigir y operar maquinas. Entretanto han sido descritas la ocurrencia de astenia y somnolencia con el uso de este medicamento. Se debe tener cautela al manejar y operar vehículos y maquinaria.

**NO TOMA ESTE MEDICAMENTO SIN EL CONSENTIMIENTO DE SU MEDICO PUEDE SER PERJUDICIAL PARA SU SALUD.**

**INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO:**

No interrumpa el tratamiento sin el consentimiento de su médico.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

Los estudios de interacción clínica con amitriptilina y cimetidina indican que es improbable que la administración concomitante de Anastrozol y otras drogas resulte en interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450. Una revisión de la base de datos de estudios clínicos sobre la seguridad no reveló evidencia de interacciones clínicamente significativas en pacientes tratados con Anastrozol que también recibieron otras drogas generalmente prescritas. No ocurrieron interacciones clínicamente significativas con bifosfonatos. Tamoxifeno y/u otros medicamentos con estrógenos no deben ser administrados concomitantemente con Anastrozol, porque se puede ver disminuida su acción farmacológica.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Informe a su médico de la aparición de reacciones desagradables. Puede ocurrir o aparecer efectos desagradables como rubores, debilitamiento del cabello, sequedad vaginal, anorexia (pérdida de apetito), náuseas, vómitos, diarrea, astenia, sensación de debilidad, cefalea, somnolencia y erupciones cutáneas.

Anastrozol generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas han sido de leve a moderadas, con pocas suspensiones de tratamiento por reacciones indeseables. Las reacciones observadas son:

<b>Incidencia</b>	<b>Sistema</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Muy comunes (≥10%)</b>	Vascular	Rubores**
<b>Comunes (≥1% y &lt;10%)</b>	General Musculoesquelética, tejido conjuntivo y óseo. Sistema reproductor y mama Piel y tejido subcutáneo Gastrointestinales Sistema nervioso	Astenia** Dolor de las articulaciones y enrojecimiento Sequedad vaginal Adelgazamiento del cabello** y rash** Náusea y diarrea** Somnolencia**
<b>Raras (≥0,1% y &lt;1%)</b>	Sistema reproductor y mama Metabolismo y nutrición Gastrointestinales Sistema nervioso	Sangramiento vaginal* Anorexia**/hipercolesterolemia** Vómito** Somnolencia**
<b>Muy raras (&lt;0,01%)</b>	Pelo y tejido subcutáneo	Eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson

- (\*\*) Las reacciones adversas fueron principalmente leves y moderadas, excepto la anorexia que fue leve.
- (\*) Después de cambiar un tratamiento hormonal para tratamiento con Anastrozol, fue relatado poco frecuente y durante las primeras semanas, sangramiento vaginal principalmente en las pacientes con cáncer de mama avanzado. Si el sangramiento persiste, una evaluación adicional debe ser considerada. Raramente fue relatada elevación de gama GT y de fosfatasa alcalina ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ). No se estableció una reacción causal para esas alteraciones.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

**Adultos (incluidos ancianos):** 1 mg por vía oral una vez al día.

**Niños:** el uso de Anastrozol no está recomendado.

**Insuficiencia renal:** no se recomienda ninguna posología (ver ítem Precauciones y Advertencias).

**Insuficiencia hepática:** no se recomienda ninguna dosis posológica (ver ítem Precauciones y Advertencias).

**CUIDADOS DE ADMINISTRACIÓN:**

Siga la orientación de su médico respetando siempre los horarios, las dosis y la duración de su tratamiento. Los comprimidos de Anastrozol no deben ser masticados. Ingiera entero el comprimido con un vaso de agua. Intente tomar su comprimido en el mismo horario todos los días. Usted debe tomar Anastrozol conforme a la prescripción médica. Sin embargo, si deja de tomar una dosis, no tome una dosis adicional. Apenas retorne a su tratamiento habitual. Si tomo una dosis mayor a lo normal, entre en contacto con su médico o procure ir al hospital más cercano.

**SOBREDOSIS:**

La experiencia clínica con una sobredosis accidental de Anastrozol es limitada. No existen relatos donde el paciente haya tomado dosis superior a 60 mg. No fueron observados efectos tóxicos ni reacciones adversas clínicamente relevantes.

Toxicidad aguda fue observada en animales con una dosis superior a 45 mg/Kg (equivalente a 2,7 g). Fueron realizados estudios clínicos con varias dosis de Anastrozol: hasta una dosis única de 60 mg, administrado a voluntarios normales de sexo masculino, y hasta 10 mg por día, administradas a mujeres post menopausia con cáncer de mama avanzado. Esas dosis fueron bien toleradas. No fue establecida una dosis única de Anastrozol que resulte en síntomas que pongan la vida en riesgo. No existe ningún antídoto específico contra la sobredosis, y el tratamiento debe ser sintomático. Se puede inducir el vómito, si el paciente estuviera despierto. La diálisis puede ser útil, porque Anastrozol no presenta una elevada ligación a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y en estricta observación el paciente.

**CONDICIONES DE ALMACENAJE:**

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C). Mantener los comprimidos en su envase original. Si usted o su médico interrumpen el tratamiento, los comprimidos deben ser eliminados de modo apropiado.