

ANASTROZOL VARIFARMA

Anastrozol 1 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA	INDUSTRIA ARGENTINA
-----------------------------	---------------------

Núcleo:	
Anastrozol	1,0 mg
Lactosa	50,0 mg
Celulosa microcristalina	25,0 mg
Almidón pregelatinizado	20,0 mg
Almidón glicolato de sodio	3,0 mg
PVP K 30	2,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,25 mg
PEG 6000	2,00 mg
Dióxido de titanio	0,75 mg

ACCION TERAPEUTICA:
Antineoplásico. Antiestrógeno.

INDICACIONES:

Está indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas con progresión de la enfermedad luego de terapia con tamoxifeno.

Los pacientes con enfermedad ER-Negativa y aquellos que no respondieron a la terapia previa con tamoxifeno raras veces respondieron a la terapia con Anastrozol.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Mecanismo de Acción:

Muchos cánceres de mama poseen receptores para estrógeno y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por estrógenos. En mujeres postmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos circulantes (fundamentalmente estradiol) es la conversión de androstenediona generada por las glándulas adrenales, a estrona por la aromatasa en tejidos periféricos, como el tejido adiposo, con conversión ulterior de la estrona a estradiol. Muchos cánceres de mama también poseen aromatasa; la importancia de los estrógenos generados por el tumor no se conoce. El tratamiento del cáncer de mama ha incluido esfuerzos para disminuir los niveles de estrógeno por ovariectomía premenopáusica y por uso de agentes antiestrógenos y progestacionales, ambos pre y post menopausia, y estas intervenciones llevaron a una disminución en la masa del tumor o a un retardo en la progresión del crecimiento del tumor en algunas mujeres.

El Anastrozol es un inhibidor no esteroide potente y selectivo, de la aromatasa. Disminuye significativamente los niveles séricos de estradiol y no posee efecto detectable en la formación de corticoesteroides adrenales o aldosterona.

Farmacocinética:

La inhibición de la actividad de la aromatasa es debida principalmente al Anastrozol sin metabolizar. Estudios con la droga marcada radioactivamente han demostrado que el Anastrozol administrado oralmente se absorbe muy bien en la circulación sistémica con un 83 a 85 % de recuperación de la marca radioactiva en orina y heces. Los alimentos no afectan el grado de absorción. La eliminación del Anastrozol es principalmente a través del metabolismo hepático (aproximadamente 85%) y en menor grado a través de la excreción renal (aproximadamente 11%), y posee una vida media de eliminación de aproximadamente 50 horas en mujeres postmenopáusicas.

El principal metabolito circulante del Anastrozol, el triazol, carece de actividad farmacológica. Los parámetros farmacocinéticos son similares en pacientes y en voluntarias postmenopáusicas sanas.

Los parámetros farmacocinéticos de Anastrozol son lineales en el rango de dosis de 1 a 20 mg y no se modifican con las repeticiones de dosis.

En concordancia con la vida media de eliminación de aproximadamente 2 días, los niveles plasmáticos alcanzan el estado estacionario en alrededor de 7 días de un tratamiento de una dosis diaria y los niveles en el estado estacionario son 3 o 4 veces mayores que los niveles 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:

Estudios en mujeres postmenopáusicas demostraron que el Anastrozol es metabolizado extensamente con una excreción de la droga sin cambios en orina de alrededor del 10 % de la dosis, dentro de las 72 horas de administrada la dosis, y el remanente (alrededor del 60 % de la dosis) excretado en la orina como metabolitos. El metabolismo del Anastrozol ocurre por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación. Se han identificado tres metabolitos del Anastrozol en la orina y en el plasma humano. Los metabolitos conocidos son: el triazol, un glucurónido conjugado del hidroxi anastrozol, y un glucurónido del Anastrozol en si mismo. Otros metabolitos minoritarios (menos del 5 % de la dosis radioactiva) no han sido identificados.

Dado que la eliminación renal no es una vía significativa de eliminación, el clearance corporal total del Anastrozol permanece sin cambios incluso en falla hepática severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/min/1.73 m²); no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal (ver las secciones de “**POBLACIONES ESPECIALES**” y “**DOSIS Y ADMINISTRACION**”).

POBLACIONES ESPECIALES:

Ancianos: Se han investigado los parámetros farmacocinéticos de Anastrozol en mujeres postmenopáusicas voluntarias y pacientes con cáncer de mama. No se observaron efectos relacionados con la edad en el rango de < 50 a > 80 años.

Raza: No se han estudiado diferencias en los parámetros farmacocinéticos de Anastrozol debidas a la raza.

Insuficiencia Renal: Se ha investigado la farmacocinética de Anastrozol en pacientes con insuficiencia renal. El clearance renal de Anastrozol disminuyó proporcionalmente con el clearance de creatinina y fue alrededor del 50 % menor en voluntarios con falla renal severa (clearance de creatinina menor a 30 ml/min/1.73 m²) comparado con el control. Dado que solo alrededor del 10 % del Anastrozol es excretado sin cambios en la orina, la reducción del clearance renal no influyó en el clearance corporal total (ver “**DOSIS Y ADMINISTRACION**”).

Insuficiencia Hepática: El metabolismo hepático es responsable de aproximadamente el 85 % de la eliminación del Anastrozol. Se ha estudiado la farmacocinética del Anastrozol en sujetos con cirrosis hepática relacionada a abuso de alcohol. El clearance oral aparente (CL/F) de Anastrozol fue aproximadamente 30 % menor en sujetos con cirrosis hepática estable que en sujetos control con función hepática normal. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Anastrozol en los sujetos con cirrosis hepática se encontraban en el rango de concentraciones observados en sujetos normales a través de las pruebas clínicas (ver “**DOSIS Y ADMINISTRACION**”), por ello no se necesita ajuste de la dosis.

Interacciones con otras drogas: Anastrozol inhibió las reacciones catalizadas por citocromo P450 1A2, 2C8/9, y 3A4 in vitro, con valores de Ki alrededor de 30 veces mayores que los valores medios de Cmax en el estado estacionario observados luego de la administración de una dosis diaria de 1 mg. Anastrozol no presentó efecto inhibitorio en las reacciones catalizadas por citocromo P450 2A6 o 2D6 in vitro. La administración de una dosis única de 30 mg/kg o múltiples dosis de 10 mg/kg a sujetos no tuvo efecto en el clearance de antipirina o en la recuperación de metabolitos en la orina. Basado en estos resultados in vivo e in vitro, es poco probable que la coadministración de Anastrozol 1 mg con otras drogas pueda resultar en una inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por el citocromo P450.

Farmacodinamia:

Efectos sobre el Estradiol: se evaluaron las concentraciones séricas medias de estradiol en pruebas de dosis diarias múltiples con 0.5, 1, 3, 5 y 10 mg de Anastrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. Se observó una supresión del estradiol sérico clínicamente significativa en todos los niveles de dosis. Las dosis de 1 mg o mayores resultaron en una supresión de la concentración sérica

media de estradiol al límite más bajo de detección (3.7 pmoL/L). La dosis diaria recomendada, Anastrozol 1 mg, redujo el estradiol en aproximadamente el 70 % dentro de las 24 hs y en aproximadamente el 80 % luego de 14 días de dosis diaria. La supresión del estradiol sérico se mantuvo hasta 6 días luego de la interrupción de la dosis diaria de Anastrozol 1 mg.

Efecto sobre los Corticoesteroides: En pruebas de dosis diarias múltiples con 3, 5 y 10 mg, se ensayó la selectividad de Anastrozol examinando sus efectos sobre la síntesis de corticoesteroides. Para todas las dosis, Anastrozol no afectó la secreción basal de cortisol o aldosterona o en respuesta a ACTH. No se requiere terapia de reemplazo de glucocorticoides o mineralocorticoides con Anastrozol. **Otros efectos endócrinos:** En pruebas de dosis diarias múltiples con 5 y 10 mg, se midió la TSH (hormona estimulante de la tiroides); no se observó aumento de la TSH durante la administración de Anastrozol. El Anastrozol no posee actividad progestogénica, androgénica, o estrogénica en animales, pero si perturba los niveles circulantes de progesterona, andrógenos y estrógenos.

ESTUDIOS CLINICOS:

Se estudió Anastrozol en dos estudios clínicos bien controlados (0004, un estudio Norteamericano; 0005, un estudio principalmente europeo) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y progresión de la enfermedad luego de terapia con Tamoxifeno tanto para cáncer avanzado como para cáncer temprano de mama. Algunas de las pacientes también habían recibido tratamiento citotóxico previo. La mayoría de las pacientes eran ER positivas; una fracción más pequeña era ER desconocido o negativo (las pacientes ER negativas eran elegidas solo si habían tenido respuesta positiva al tratamiento con tamoxifeno). Las pacientes elegidas con enfermedad medible y no medible fueron randomizada para recibir una dosis diaria de 1 mg o de 10 mg de Anastrozol, o 40 mg de megestrol acetato cuatro veces al día. Los estudios fueron doble ciego respecto al Anastrozol. La tasa del tiempo hacia la progresión y la tasa de la respuesta objetiva (solo los pacientes con enfermedad medible se pudieron considerar respondedores parciales) fueron las variables primarias de eficacia. La tasa de respuesta objetiva fue calculada en base al criterio de la Unión Internacional contra el cáncer (UICC). La tasa de enfermedad estable prolongada (más de 24 semanas), la tasa de progresión y supervivencia también fueron calculados.

Ambos estudios incluyeron más de 375 pacientes; las características demográficas y otras características de base fueron similares para los tres grupos de tratamiento en cada uno de los estudios clínicos. Los pacientes en el estudio 0005 habían respondido mejor al tratamiento previo con tamoxifeno. De los pacientes ingresados que tenían terapia previa con tamoxifeno para enfermedad avanzada (58 % en el estudio 0004 y 57 % en el estudio 0005), el 18 % en el estudio 0004 y el 42 % en el estudio 0005 fueron reportados como respondedores por el investigador primario. En el estudio 0004, 81 % de los pacientes fueron ER positivos , 13 % fueron ER desconocido, y 6 % fueron ER negativos. En el estudio 0005, 58 % de los pacientes fueron ER positivos, 37% fueron ER desconocido y 5 % fueron ER negativos. En el estudio 0004, 62 % de los pacientes tenían enfermedad medible comparado con un 79 % en el estudio 0005. Los sitios de enfermedad metastásica fueron similares entre los grupos de tratamiento para cada estudio. En promedio, 40 % de los pacientes presentaron metástasis de tejidos blandos, 60 % presentaron metástasis de hueso, y un 40 % presentó metástasis de vísceras (15 % en hígado).

Como se muestra en la tabla a continuación, se observaron resultados similares entre los grupos de tratamiento y entre los dos estudios. Ninguna de las diferencias intra estudio fueron significativas.

	Anastrozol 1 mg	Anastrozol 10 mg	Megestrol acetato 160 mg
Estudio 0004 (Norteamérica)	(n=128)	(n=130)	(n=128)
Mediana seguimiento (meses)*	31.3	30.9	32.9
Mediana tiempo de muerte (meses)	29.6	25.7	26.7

Probabilidad de supervivencia 2 años (%)	62.0	58.0	53.1
Mediana del tiempo hacia la progresión (meses)	5.7	5.3	5.1
Respuesta objetiva (todos los pacientes) (%)	12.5	10.0	10.2
Enfermedad estable por mas de 24 meses (%)	35.2	29.2	32.8
Progresión (%)	86.7	85.4	90.6

Estudio 0005 (Europa, Australia, Sudáfrica)			
	(n=135)	(n=118)	(n=125)
Mediana seguimiento (meses)*	31.0	30.9	31.5
Mediana tiempo de muerte (meses)	24.3	24.8	19.8
Probabilidad de supervivencia 2 años (%)	50.5	50.9	39.1
Mediana del tiempo hacia la progresión (meses)	4.4	5.3	3.9
Respuesta objetiva (todos los pacientes) (%)	12.6	15.3	14.4
Enfermedad estable por mas de 24 meses (%)	24.4	25.4	23.2
Progresión (%)	91.9	89.8	92.0

* Pacientes sobrevivientes.

Más de 1/3 de los pacientes en cada grupo de tratamiento en ambos estudios tuvieron ya sea una respuesta objetiva o una estabilización de su enfermedad por más de 24 semanas. Entre los 263 pacientes que recibieron Anastrozol 1 mg, hubo 11 completamente respondedores y 22 parcialmente respondedores. En los pacientes que presentaron una respuesta objetiva, más del 80 % eran aun respondedores a 6 meses de la randomización y más del 45 % eran aun respondedores a 12 meses de la randomización.

Quando se combinaron los datos de ambos estudios controlados, las tasas de respuesta objetiva y la mediana de los tiempos hacia la progresión y muerte resultaron similares para aquellos pacientes que recibieron Anastrozol 1 mg y megestrol acetato. No se encuentra en estos datos, indicación de que Anastrozol 10 mg sea superior a Anastrozol 1 mg.

	Anastrozol 1 mg	Anastrozol 10 mg	Megestrol acetato 160 mg
Estudios 0004 y 0005 (datos acumulados)	(n=263)	(n=248)	(n=253)
Mediana tiempo de muerte (meses)	26.7	25.5	22.5
Probabilidad de supervivencia 2 años (%)	56.1	54.6	46.3
Mediana del tiempo hacia la progresión (meses)	4.8	5.3	4.6
Respuesta objetiva (todos los pacientes) (%)	12.5	12.5	12.3

La tasa de la Respuesta Objetiva y la mediana del tiempo hacia la progresión y muerte para Anastrozol 1 mg fueron similares al megestrol acetato para mujeres mayores o menores a 65 años. Se estudiaron muy pocos pacientes no blancos como para extraer conclusiones en cuanto a las diferencias raciales de la respuesta al Anastrozol.

DOSIFICACION Y FORMA DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada de Anastrozol es una tableta de 1 mg una vez al día. Los pacientes tratados con Anastrozol no requieren terapia de reemplazo de mineralocorticoides o glucocorticoides.

ANVERSO

Pacientes con insuficiencia hepática: (ver "FARMACOLOGÍA CLÍNICA") El metabolismo hepático es responsable de aproximadamente el 85 % de la eliminación del Anastrozol. A pesar de que el clearance de Anastrozol disminuyó en pacientes con cirrosis debida al abuso de alcohol, las concentraciones plasmáticas de Anastrozol permanecieron en los valores habituales observados en pacientes sin enfermedad hepática. Por lo tanto no se recomiendan cambios en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada; sin embargo los pacientes deben ser monitoreados en cuanto a efectos secundarios. No se ha estudiado Anastrozol en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Pacientes con insuficiencia renal: no se requieren cambios en la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

CONTRAINDICACIONES:
No se conocen

ADVERTENCIAS:

El Anastrozol puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha observado que el Anastrozol cruza la barrera placentaria a continuación de la administración oral de 0.1 mg/kg en ratas y conejos (alrededor de 3/4 y 1.5 veces la dosis humana recomendada, respectivamente, en base a mg/m²). Estudios en ratas y conejos con dosis iguales o mayores a 0.1 y 0.02 mg/kg/día, respectivamente (alrededor de 3/4 y 1/3, respectivamente, de la dosis humana recomendada en base a mg/m²), administradas en el período de organogénesis demostraron que Anastrozol aumentó las pérdidas de embrazos (aumento de pérdida pre y/o post implantación, aumento de la reabsorción, y disminución en el número de fetos vivos); los efectos fueron relacionados con la dosis en ratas.

Los pesos de las placentas se encontraron aumentados significativamente en ratas con dosis de 0.1 mg/kg/día o más. Se observó evidencia de fetotoxicidad, incluyendo desarrollo fetal retardado (por ej. osificación incompleta y disminución del peso corporal fetal), en ratas a las que se había administrado dosis de 1 mg/kg/día (que produjeron C_{ss}max en plasma y AUC 0-24 hs que fueron 19 y 9 veces mayores que los valores respectivos encontrados en humanos sanos postmenopáusicos a las dosis recomendadas). No se halló evidencia de teratogenicidad en ratas con dosis hasta 1.0 mg/kg/día. En conejos, Anastrozol causó falla en el embarazo a dosis equivalentes o mayores a 1.0 mg/kg/día (unas 16 veces la dosis recomendada en humanos en base a mg/m²); no se observó evidencia de teratogenicidad en conejos con dosis de 0.2 mg/kg/día (unas 3 veces la dosis recomendada en humanos en base a mg/m²).

No se cuenta con estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas utilizando Anastrozol. Si se utiliza Anastrozol en el embarazo o la paciente se embaraza mientras recibe esta droga, la paciente debe ser instruida en cuanto al daño potencial para el feto o el riesgo potencial de la pérdida del embarazo.

PRECAUCIONES:

Generales: debe excluirse la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Anastrozol (ver "ADVERTENCIAS"). El Anastrozol debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de agentes anticancerosos.

Pruebas de Laboratorio: se han observado elevaciones de los niveles séricos medio de gamma glutamil transferasa (GT) de tres veces en pacientes con metástasis hepática que recibían Anastrozol o megestrol acetato. Estos cambios están probablemente relacionados con la progresión de la metástasis hepática en estos pacientes, aunque no pueden descartarse otros factores contribuyentes.

Interacciones con drogas: (ver "FARMACOLOGÍA CLÍNICA") Anastrozol inhibió in vitro las reacciones metabólicas catalizadas por los citocromos P450 1A2, 2C8/9, y 3A4 pero solo a concentraciones relativamente elevadas. Anastrozol no inhibió P450 2A6 o el P450 2D6 polimórfico en microsomas hepáticos humanos. Anastrozol no alteró la farmacocinética de antipirina. A pesar de que no ha habido otros estudios de interacción no formales que con la antipirina, basado en estos estudios in vivo e in vitro, es poco probable que la coadministración de dosis de 1 mg de Anastrozol con otras drogas resulte en una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otras drogas mediado por citocromo P450.

Interacciones droga/pruebas de laboratorio: No se han observado cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas de laboratorio.

Carcinogénesis: No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Anastrozol.

Mutagénesis: Anastrozol no ha demostrado ser mutagénico en pruebas in vitro (pruebas bacterianas de Ames y E.coli, ensayo de mutación genética CHO-K1) o clastogénico in vitro (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) o in vivo (prueba de micronúcleos en ratas).

Disminución de la fertilidad: no se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto de Anastrozol sobre la fertilidad; sin embargo, estudios crónicos indicaron hipertrofia de ovarios y la presencia de quistes foliculares en ratas a las que se administraron dosis equivalentes o superiores a 1 mg/kg/día (que produjeron C_{ss} máx de Anastrozol en plasma y AUC 0-24 hs que fueron 19 y 9 veces mayores que los respectivos valores encontrados en pacientes postmenopáusicas sanas a las dosis recomendadas). Además se observó útero hiperplásico en estudios crónicos en perros hembras a los que se administraron dosis equivalentes o mayores a 1 mg/kg/día (que produjeron C_{ss} máx en plasma de Anastrozol y AUC 0-24 hs que fueron 22 y 16 veces mayor que los valores respectivos encontrados en pacientes postmenopáusicas sanas a las dosis recomendadas). No se conoce si estos efectos en los órganos reproductores de animales están asociados con disminución de la fertilidad en humanos.

Embarazo: Embarazo Categoría D (ver "ADVERTENCIAS")

Lactancia: Se desconoce si Anastrozol es excretado en la leche humana. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se debe manejar muy cuidadosamente si se administra Anastrozol a una paciente en período de lactancia (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y eficacia de Anastrozol en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: el 50 % de los pacientes en los estudios 0004 y 0005 tenían 65 años o más. Las tasas de respuesta y tiempo hacia la progresión fueron similares para las pacientes mayores y menores a 65 años.

REACCIONES ADVERSAS:

Anastrozol fue, en general, bien tolerado en dos estudios clínicos bien controlados (estudios 0004 y 0005), con menos del 3.3 % de los pacientes tratados con Anastrozol y menos del 4.0 % de los pacientes tratados con megestrol acetato, que hayan desistido debido a efectos adversos.

El principal efecto adverso más común en Anastrozol que en megestrol acetato fue la diarrea. Los efectos adversos reportados en más del 5% de los pacientes, en cualquiera de los grupos de tratamiento en los dos estudios bien controlados llevados a cabo, sin tener en cuenta la causalidad, se presentan a continuación:

Número (n) y Porcentaje de pacientes con Efecto Adverso*

Efecto adverso	Anastrozol 1 mg (n=262)		Anastrozol 10 mg (n=246)		Anastrozol Acetato 160 mg (n=253)	
	n	%	n	%	n	%
Astenia	42	16	33	13.4	47	18.6
Náusea	41	15.6	48	19.5	28	11.1
Dolor de cabeza	34	13.0	44	17.9	24	9.5
Calores	32	12.2	29	10.6	21	8.3
Dolor	28	10.7	38	15.4	29	11.5
Dolor de espalda	28	10.7	26	10.6	19	7.5
Disnea	24	9.2	27	11.0	53	20.9
Vómitos	24	9.2	26	10.6	16	6.3
Tos aumentada	22	8.4	18	7.3	19	7.5
Diarrea	22	8.4	18	7.3	7	2.8
Constipación	18	6.9	18	7.3	21	8.3
Dolor abdominal	18	6.9	14	5.7	18	7.1
Anorexia	18	6.9	19	7.7	11	4.3
Dolor óseo	17	6.5	26	11.8	19	7.5
Faringitis	16	6.1	23	9.3	15	5.9
Mareo	16	6.1	12	4.9	15	5.9

Rash	15	5.7	15	6.1	19	7.5
Boca seca	15	5.7	11	4.5	13	5.1
Edema periférico	14	5.3	21	8.5	28	11.1
Dolor pélvico	14	5.3	17	6.9	13	5.1
Depresión	14	5.3	6	2.4	5	2.0
Dolor de pecho	13	5.0	18	7.3	13	5.1
Parestesia	12	4.6	15	6.1	9	3.6
Hemorragia vaginal	6	2.3	4	1.6	13	5.1
Aumento de peso	4	1.5	9	3.7	30	11.9
Sudoración	4	1.5	3	1.2	16	6.3
Apetito aumentado	0	0	1	0.4	13	5.1

* Un paciente puede haber presentado más de un efecto adverso

A continuación se listan otros efectos adversos menos frecuentes (2 a 5 %) reportados en pacientes que recibían Anastrozol 1 mg ya sea en el estudio 0004 o en el estudio 0005. Estos efectos adversos están listados en función del sistema corporal y en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal sin tener en cuenta la causalidad ensayada:

Organismo en general: Síndrome de resfri; fiebre; dolor de cuello; lastimaduras accidentales; infecciones.

Sistema cardiovascular: hipertensión; tromboflebitis.

Sistema hepático: gamma GT aumentada; SGOT aumentada; SGPT aumentada.

Sistema hematológico: anemia; leucopenia.

Sistema metabólico y nutricional: fosfatasa alcalina aumentada; pérdida de peso.

Niveles medios de colesterol sérico total aumentados en 0.5 mmol/L entre los pacientes que recibían Anastrozol. Aumentos en el colesterol LDL han demostrado cierta contribución a estos cambios.

Sistema musculoesquelético: mialgia; artralgia; fractura patológica.

Sistema nervioso: somnolencia; confusión; insomnio; ansiedad; nerviosismo.

Sistema respiratorio: sinusitis; bronquitis; rinitis.

Piel y apéndices: afinamiento del cabello; prurito.

Sistema urogenital: infección del tracto urinario; dolor de pecho
Se ha reportado sangrado vaginal, con muy baja frecuencia, principalmente en pacientes durante las primeras semanas luego del cambio de la terapia hormonal hacia el tratamiento con Anastrozol. Si el sangrado persiste, debe considerarse un control más exhaustivo. La incidencia de los siguientes grupos de efectos adversos, potencialmente causados por una o a ambas terapias debido a su farmacología, fue analizada estadísticamente: aumento de peso, edema, enfermedad tromboembólica, molestias gastrointestinales, calores, y sequedad vaginal. Estos 6 grupos, y los eventos adversos incluidos en ellos, fueron prospectivamente definidos. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

Número (n) y Porcentaje de pacientes

Efecto adverso	Anastrozol 1 mg (n=262)		Anastrozol 10 mg (n=246)		Anastrozol Acetato 160 mg (n=253)	
	n	%	n	%	n	%
Molestias gastrointestinales	77	29.4	81	32.9	54	21.3
Calores	33	12.6	29	11.8	35	13.8
Edema	19	7.3	28	11.4	35	13.8
Enfermedad tromboembólica	9	3.4	4	1.6	12	4.7
Sequedad vaginal	5	1.9	3	1.2	2	0.8
Aumento de peso	4	1.5	10	4.1	30	11.9

Más pacientes tratados con megestrol acetato reportaron aumento de peso como efecto adverso comparado con los pacientes tratados con Anastrozol 1 mg (p < 0.0001). Otras diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se condujo una examinación de la magnitud del cambio en el peso en todos los pacientes. Treinta y cuatro porciento (87/253) de los pacientes tratados con megestrol acetato experimentaron un aumento de peso del 5 % o más, y 11 % (27/253) de los pacientes tratados con megestrol acetato experimentaron un aumento de peso del 10 % o más. Entre los pacientes tratados con Anastrozol 1 mg, el 13 % (33/262) experimentó aumento de peso del 5 % o más y el 3 % (6/262) experimentaron aumento de peso del 10 % o más.

Ninguno de los pacientes que recibieron Anastrozol o megestrol acetato discontinuaron el tratamiento debido al aumento de peso.

SOBREDOSIS:

Se han llevado a cabo ensayos clínicos con Anastrozol hasta 60 mg en una única dosis administrada a hombres sanos voluntarios y dosis diaria de hasta 10 mg administrada a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de Anastrozol que resulte en síntomas que comprometan la vida del paciente. En ratas, se observó letalidad luego de administrar una dosis oral mayor a 100 mg/kg (unas 800 veces la dosis recomendada en humanos en base a mg/m²) y fue asociada con irritación severa del estómago (necrosis, gastritis, ulceración, y hemorragia).

No se cuenta con un antídoto específico para tratar la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. En el manejo de una sobredosis, considerar que pueden haberse ingerido varios agentes. Puede inducirse el vómito si el paciente se encuentra consciente. La diálisis puede ser de ayuda dado que Anastrozol no se une mucho a proteínas. Se indica cuidado general de soporte, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación minuciosa del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

* **Centro de Referencia Toxicológica - Centro de Intoxicaciones:**

(011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666

* **Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:** (011) 4801-5555

PRESENTACION:

Envases conteniendo 10, 15, 20, y 28 comprimidos recubiertos para la venta al público y 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

CONSERVACION:

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente menor a 30 °C en su estuche original.

CADUCIDAD:

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 51.843

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica



V10-Maart17 - 512-000-364