



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ANASTROZOL

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Sistema antineoplásico e inmunomodulador. Terapia endocrina. Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Inhibidores enzimáticos. Anastrozol.

Código ATC: L02BG03.

3.1. Farmacodinamia

Anastrozol es un potente inhibidor de la aromatasa, altamente selectivo y no esteroideo. En mujeres postmenopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión, en los tejidos periféricos, de androstenediona a estrona a través del complejo de la enzima aromatasa. Posteriormente, la estrona se convierte en estradiol. Se ha demostrado que la reducción de los niveles circulantes de estradiol produce un efecto beneficioso en mujeres con cáncer de mama. Empleando un método altamente sensible, anastrozol a una dosis diaria de 1 mg originó en mujeres postmenopáusicas una supresión de estradiol superior al 80%.

Anastrozol no posee actividad progestogénica, androgénica ni estrogénica.

Dosis diarias de hasta 10 mg de anastrozol no presentan ningún efecto sobre la secreción de cortisol ni de aldosterona, determinada antes o después del test estándar de estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Por lo tanto, no se necesitan suplementos de corticoides.

3.2. Farmacocinética

La absorción de anastrozol es rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente dentro de las 2 horas siguientes a su administración (en ayunas). Los alimentos disminuyen ligeramente la tasa, pero no la extensión de la absorción. No se espera que este ligero cambio en la tasa de absorción origine un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario durante el tratamiento con comprimidos de anastrozol una vez al día. Aproximadamente el 90 - 95% de las concentraciones plasmáticas de anastrozol en estado estacionario se obtienen después de 7 dosis diarias y la acumulación es de 3 a 4 veces. No existe evidencia de que los parámetros farmacocinéticos de anastrozol sean dependientes del tiempo o de la dosis.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

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

Solamente el 40% de anastrozol se une a las proteínas plasmáticas.

Anastrozol se elimina lentamente con una semivida de eliminación plasmática de 40 a 50 horas. Anastrozol es ampliamente metabolizado en mujeres postmenopáusicas, excretándose inalterado en orina menos del 10% de la dosis durante las 72 horas después de su administración. El metabolismo de anastrozol se produce por N-desalquilación, hidroxilación y glucuronidación. Los metabolitos se excretan principalmente por vía renal. Triazol, el metabolito principal en plasma, no inhibe la aromatasa.

Insuficiencia renal

El aclaramiento aparente (CL/F) de anastrozol tras la administración oral, no se alteró en voluntarios con insuficiencia renal grave (GFR <30 mL/min), siendo coherente con el hecho de que anastrozol es eliminado principalmente por metabolismo. Las concentraciones plasmáticas de anastrozol observadas en los ensayos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal, estaban dentro del rango de concentraciones plasmáticas de este fármaco observada en pacientes sin insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal grave, la administración de anastrozol se debe realizar con precaución.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento aparente (CL/F) de anastrozol, tras la administración por vía oral, fue aproximadamente un 30% más bajo en voluntarios con cirrosis hepática estable que en los correspondientes controles. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de anastrozol en voluntarios con cirrosis hepática estaban dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales en otros ensayos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

En varones que presentan ginecomastia puberal (10 - 17 años), anastrozol se absorbió rápidamente, se distribuyó ampliamente, y se eliminó de forma lenta con una vida media de aproximadamente 2 días. El aclaramiento de anastrozol fue menor en niñas (3 - 10 años) que en los varones de mayor edad y la exposición fue superior. En niñas, anastrozol fue ampliamente distribuido y lentamente eliminado.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

Un estudio de oncogenicidad a 2 años en rata originó un incremento en la incidencia de neoplasias hepáticas y pólipos uterinos del estroma en hembras y de adenomas del tiroides en machos sólo a dosis altas (25 mg/kg/día). Estos cambios se presentaron a una dosis que representa 100 veces la exposición obtenida con las dosis

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

terapéuticas humanas, y no se consideran clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con anastrozol.

Otro estudio similar en ratón originó la inducción de tumores benignos de ovario y una alteración en la incidencia de neoplasias linforreticulares (menos sarcomas histiocíticos en hembras y más muertes como resultado de linfomas). Estos cambios se consideran efectos específicos de la inhibición de la aromatasa en ratón y no son clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con anastrozol.

4. INDICACIONES

Tratamiento del cáncer avanzado de mama en mujeres postmenopáusicas en las cuales la terapia adyuvante con tamoxifeno ha fallado.

Tratamiento del cáncer avanzado de mama en mujeres postmenopáusicas.

Tratamiento del cáncer de mama temprano en mujeres postmenopáusicas.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que han recibido tratamiento adyuvante con el tamoxifeno durante 2 a 3 años.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

1 mg/día.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la administración de anastrozol debe realizarse con precaución.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La dosis recomendada de anastrozol para adultos incluyendo pacientes geriátricas es 1 comprimido de 1 mg, una vez al día.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se recomienda el uso de anastrozol en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia, hipercolesterolemia.

Poco frecuentes: Hipercalcemia (con o sin un incremento en la hormona paratiroidea).

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Somnolencia, síndrome de túnel carpiano, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, pérdida y alteración del gusto).

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Sofocos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas.

Frecuentes: Diarrea, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Incremento de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Poco frecuentes: Incremento en gamma-GT y bilirrubina, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Erupción cutánea.

Frecuentes: Debilitamiento del cabello (alopecia), reacciones alérgicas en piel.

Poco frecuentes: Urticaria.



Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Raras: Eritema multiforme, reacción de tipo anafiláctico, vasculitis cutánea (incluyendo algunas notificaciones de púrpura de Henoch-Schönlein).

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia/rigidez en las articulaciones, artritis, osteoporosis.

Frecuentes: Dolor óseo, mialgia.

Poco frecuentes: Dedo en resorte.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Sequedad vaginal, hemorragia vaginal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

Anastrozol inhibe los CYPs 1A2, 2C8/9 y 3A4 *in vitro*. Estudios clínicos con antipirina y warfarina mostraron que anastrozol, a una dosis de 1 mg, no inhibía significativamente el metabolismo de antipirina y R- y S-warfarina, indicando que es improbable que la coadministración de anastrozol con otros medicamentos resulte en interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por enzimas CYP.

Las enzimas que median el metabolismo de anastrozol no han sido identificadas.

Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas con anastrozol que también recibían otros medicamentos prescritos de forma habitual. No hubo interacciones clínicamente significativas con los bifosfonatos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Anastrozol no debe utilizarse en mujeres premenopáusicas.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Debido a que anastrozol disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea, aumentando el riesgo de fracturas.

A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les debe evaluar la densidad mineral ósea de forma protocolizada, al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares.

El uso de tratamientos específicos, por ejemplo, bifosfonatos, puede detener esta pérdida mineral ósea adicional causada por anastrozol en mujeres postmenopáusicas. La administración de anastrozol en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y en pacientes con insuficiencia renal moderada debe realizarse con precaución.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes.

El anastrozol puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

8.2. Embarazo

No existen datos sobre la utilización de anastrozol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Anastrozol está contraindicado durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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

8.4. Fertilidad

No se han estudiado los efectos en la fertilidad en humanos. Sin embargo, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que anastrozol altere la capacidad de las pacientes para conducir un vehículo o utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado casos de astenia y somnolencia con anastrozol, por lo que debe tenerse precaución al conducir un vehículo o utilizar máquinas mientras persistan tales síntomas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

En mujeres premenopáusicas.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática severa.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Existe experiencia clínica limitada de sobredosis accidental. En estudios en animales, anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Dosis de anastrozol, de hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y de hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de anastrozol que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida.

10.2. Tratamiento

En el tratamiento de una sobredosis, debe considerarse la posibilidad de que se hayan administrado múltiples agentes. Se puede inducir el vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que anastrozol no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente. No existe un antídoto específico.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2021