

LABORATORIOS RIDER LTDA.

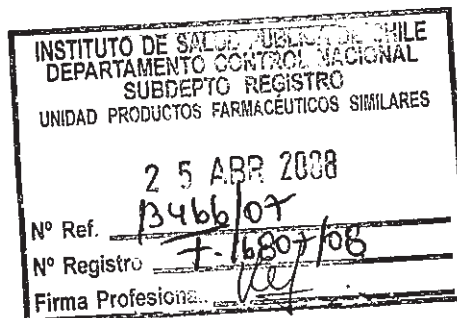
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

MADELEN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg

LABORATORIOS RIDER LTDA.

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:
Anastrozol 1mg
Excipientes: c.s.



Excipientes: Lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, povidona, estearato de magnesio, macrogol, hipromelosa, dióxido de titanio.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA Y/O TERAPEUTICA:

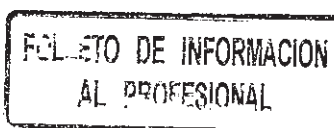
Antineoplásico. Inhibidor no esteroideal de la enzima aromatasa

MECANISMO DE ACCIÓN:

Muchos cánceres mamarios tienen receptores estrogénicos y el crecimiento de esos tumores puede ser estimulado por estrógeno. En mujeres postmenopáusicas, la fuente principal de estrógeno circulante es la conversión de androstenediona adrenalmente-generada a estrona por aromatasa en tejidos periféricos, tales como tejido adiposo, con ulterior conversión de estrona a estradiol. Muchos cánceres mamarios también contienen aromatasa; la importancia de estrógenos tumor-generados es incierta.

El tratamiento de cáncer mamario ha incluido esfuerzos para disminuir los niveles de estrógenos, por ovariectomía premenopáusica y por el uso de agentes anti-estrógenos y progestacionales ambos pre y postmenopáusicamente; y estas intervenciones llevan a decrecer la masa tumoral o retardan la progresión de crecimiento del tumor en algunas mujeres.

Anastrozol es un potente y selectivo inhibidor no esteroideal de la aromatasa. Este disminuye significativamente las concentraciones séricas de estradiol y no tiene un efecto detectable sobre la formación de corticocorticoides adrenales o aldosterona.



LABORATORIOS RIDER LTDA.

Biofarmacéutico:

~~Estudio de bioequivalencia conducido para soportar esta aplicación. En este estudio, la biodisponibilidad de Anastrozol comprimidos recubiertos 1mg (Synthon BV, The Netherlands) fue comparada al producto de referencia Arimidex Comprimidos 1mg en el mercado alemán por comparación de la velocidad y extensión de la absorción de anastrozol.~~

~~El estudio fue un estudio comparativo de biodisponibilidad, randomizado, abierto, dosis única, cruzado de 2 vías, ciego, diseñado para evaluar la biodisponibilidad de Anastrozol comprimidos recubiertos 1mg (Synthon BV, The Netherlands) versus Arimidex Comprimidos 1mg en condiciones de ayuno.~~

~~De acuerdo al protocolo, los parámetros farmacocinéticos para anastrozol fueron calculados. Los parámetros $ABC_{(0-1)}$, $ABC_{(0-\infty)}$, C_{max} fueron utilizados para evaluar bioequivalencia de los productos de prueba y referencia.~~

~~Los resultados de los ensayos para los parámetros $ABC_{(0-1)}$, $ABC_{(0-\infty)}$, C_{max} fueron encontrados dentro del rango de aceptación de bioequivalencia de 80 a 125%. El poder estadístico de los parámetros mencionados fue sobre 99%.~~

FARMACOCINETICA:

La inhibición de la actividad de la aromatasa es primariamente debida a anastrozol. Anastrozol radio-marcado oralmente administrado es bien absorbido en la circulación sistémica con 83 a 85% radio-marcado recuperado en orina y heces. Los alimentos no afectan la extensión de la absorción. La eliminación de anastrozol es primariamente via metabolismo hepático (aproximadamente 85%) y en menor medida excreción renal (aproximadamente 11%), y anastrozol tiene un promedio vida media de eliminación de aproximadamente 50 horas en la mujer postmenopáusica. La farmacocinética de anastrozol es lineal en el rango de dosis de 1 a 20mg y no cambia con dosis repetidas. Anastrozol se une en un 40% a las proteínas plasmáticas en el rango terapéutico.

Poblaciones especiales:

Ancianos: La farmacocinética de Anastrozol ha sido investigada en voluntarias postmenopáusicas y en pacientes con cáncer de mama. No se observaron efectos relacionados con la edad entre los pacientes menores de 50 años y mayores de 80 años.

Raza: Las diferencias farmacocinéticas de Anastrozol debidas a las razas no han sido estudiadas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LABORATORIOS RIDER LTDA.

Insuficiencia renal: La farmacocinética de Anastrozol ha sido investigada en sujetos con insuficiencia renal. El clearance de Anastrozol disminuyó en forma proporcional con el clearance de creatinina y fue aproximadamente 50% menor en voluntarios con daño renal severo (clearance de creatinina menor de 30ml/min/1,73m²) comparado con los controles. Debido a que sólo alrededor del 10% de Anastrozol es excretado sin cambios en la orina, la reducción del clearance renal no influye en el clearance corporal total.

Insuficiencia hepática: El metabolismo hepático contribuye en aproximadamente el 85% en la eliminación de Anastrozol. La farmacocinética del Anastrozol ha sido investigada en sujetos con cirrosis hepática relacionada con el abuso de alcohol. El clearance oral aparente (Cl/F) de Anastrozol fue aproximadamente 30% menor en sujetos con cirrosis hepática estable que en sujetos controles con función hepática normal. De cualquier manera, las concentraciones plasmáticas de Anastrozol en pacientes con cirrosis hepática fueron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales a través de todos los estudios clínicos, por lo tanto no es necesario un ajuste en la dosis.

INDICACIONES:

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado eficacia de MADELEN en pacientes negativas en cuanto a receptores de estrógeno, a menos que hayan presentado previamente una respuesta clínica positiva a tamoxifeno.

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

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

MADELEN está contraindicado en:

- Mujeres premenopáusicas.
- Embarazo y lactancia.
- En pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 20ml/minuto).
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.
- En pacientes con hipersensibilidad conocida al Anastrozol o cualquiera de los excipientes indicados en la caja.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LABORATORIOS RIDER LTDA.

-Los tratamientos que contienen estrógenos no deben administrarse en forma concomitante con MADELEN pues podrían anular el efecto farmacológico de éste último.

-Tratamiento concomitante con tamoxifeno.

Advertencias:

MADELEN no está recomendado para uso en niños ya que su seguridad y eficacia no ha sido establecidas en este grupo de pacientes.

MADELEN puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No se han realizado estudios controlados adecuadamente en mujeres embarazadas que tomaran MADELEN. Si este medicamento es usado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe la terapia debe conocer todos los riesgos potenciales para el feto y el riesgo potencial de perder el embarazo.

PRECAUCIONES:

General: Antes de iniciar el tratamiento con MADELEN deben excluirse a las mujeres embarazadas. Este medicamento debe ser administrado bajo supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes anticancerígenos.

Pruebas de interacción con otras drogas: No se observaron cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas clínicas de laboratorio.

Carcinogénesis: No se han realizado estudios a largo término en animales a fin de determinar el potencial carcinogénico de MADELEN.

Mutagénesis: MADELEN no ha demostrado ser mutagénico durante las pruebas in vitro o in vivo.

INTERACCIONES:

La administración de una dosis única de 30mg/kg o dosis múltiples de 10mg/kg de Anastrozol no tuvo efecto en el clearance de antipirina o la recuperación urinaria de los metabolitos de antipirina. Es poco probable que la coadministración de 1mg de Anastrozol con otras drogas resulte en inhibición clínica significativa del metabolismo mediado por citocromo P450.

Efecto en los corticosteroides: MADELEN no afecta la secreción de cortisol o aldosterona en estado basal o en respuesta a ACTH. No se requiere terapia de reemplazo de glucocorticoides o mineralocorticoides con MADELEN.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LABORATORIOS RIDER LTDA.

Otros efectos endocrinos: En estudios múltiples de dosis diarias con 5 y 10mg se midió la estimulación de la hormona tiroidea (TSH); no hubo un incremento en TSH durante la administración de MADELEN. MADELEN no posee actividad directa progestogénica, androgénica o estrogénica en animales, pero perturba los niveles circulantes de progesterona, andrógenos y estrógenos.

REACCIONES ADVERSAS:

Si usted presenta alguna de las siguientes reacciones adversas mientras esté en tratamiento con este medicamento, acuda a un médico inmediatamente:

Incidencia mas frecuente: dolor de pecho, dificultad para respirar, hinchazón de los pies o parte inferior de las piernas.

Incidencia menos frecuente: cansancio o debilidad inusual, aumento de la presión sanguínea, mareo severo, dolor de cabeza continuo, fiebre o escalofríos, tos o ronquera, dolor en el costado o en la parte inferior de la espalda, dolor o dificultad al orinar, dolor de garganta, dificultad para respirar repentina, dolor o sensibilidad, coloración azulosa o hinchazón de las piernas o pies, sangrado vaginal inesperado y profuso.

SOBREDOSIS:

No hay un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. Puede inducirse vómito si el paciente esta consciente. La diálisis puede ser útil debido a que el Anastrozol no se une en alta proporción a las proteínas.

Se indica llevar a cabo terapia de apoyo, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y una observación profunda del paciente.

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

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS (POSOLOGIA):

Vía oral

~~El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:~~

La dosis de MADELEN es de 1 comprimido de 1mg una vez al día.

Los pacientes tratados con MADELEN no requieren de terapia de reemplazo con glucocorticoides o mineralocorticoides.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LABORATORIOS RIDER LTDA.

Pacientes con daño hepático: No se recomienda efectuar cambios en la dosis para pacientes con daño hepático leve a moderado, de cualquier manera estos pacientes deben ser monitoreados por la aparición de efectos adversos. No se ha estudiado el efecto de MADELEN en pacientes con daño hepático severo.

Pacientes con daño renal: No es necesario efectuar cambios en la dosis para pacientes con daño renal.

Daño a la fertilidad: No se han realizado estudios para investigar el efecto de MADELEN sobre la fertilidad; de cualquier manera estudios crónicos indicaron hipertrofia de ovarios y la presencia de quiste folicular en ratas a las cuales se les administró dosis iguales o mayores a 1mg/kg/día. En adición se observó útero hiperplásico en estudios crónicos realizados sobre perros hembra a las cuales se les administraron dosis iguales o mayores de 1mg/kg/día. Se desconoce si estos efectos sobre los órganos reproductivos de los animales se asocian con el daño de la fertilidad en humanos.

Lactancia: Se desconoce si el Anastrozol se excreta en la leche humana. Debido a que varias drogas se excretan en la leche humana, debe tenerse cuidado cuando se administra este medicamento a mujeres en etapa de lactancia.

Uso pediátrico. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de MADELEN en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: El 50% de los pacientes en estudios fueron de 65 años de edad o mayores. Los valores de respuesta y el tiempo de progresión fueron similares en los pacientes mayores de 65 años y en los más jóvenes.

Si usted está tomando algún medicamento, está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

PRESENTACION:

Venta público :Envase con 7 a 90 comprimidos recubiertos.

Muestra médica :Envase con 1 a 30 comprimidos recubiertos.

Clínicos :Envase con 50 a 1000 comprimidos recubiertos.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LABORATORIOS RIDER LTDA.

Conservación:

Conservar en su envase original a no más de 25°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescrito para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas. Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Food and Drug Administration.
Approved Label NDA 20-541/S-016 (2005).
- 2.- Base de datos Instituto de Salud Pública de Chile.
Folletos de información al paciente oficial, revisado a Abril 2007.
- 3.- Nabholtz JM et al.
Anastrozole in the management of breast cancer.
Expert Opin Pharmacother.3(9):1329-39(2002).
- 4.- Wellington K et al.
Anastrozole: in early breast cancer.
Drugs. 62(17):2483-90(2002).
- 5.- Thornton H.
Questions about anastrozole for early breast cancer.
Lancet. 360(9348):1890(2002).
- 6.- Stasi R et al.
Questions about anastrozole for early breast cancer.
Lancet. 360(9348):1890(2002).
- 7.- Thornton H.
Anastrozole as a preventive agent in breast cancer
Lancet. 361(9372):1911-2(2003).
- 8.- Mokbel K.
Focus on anastrozole and breast cancer.
Curr Med Res Opin. 19(8):683-8(2003).
- 9.- Buzdar AU.
Aromatase inhibitors in breast cancer therapy.
Clin Breast Cancer. 4 Suppl 2:S84-8(2003).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LABORATORIOS RIDER LTDA.

- 10.- Miller WR.
Aromatase inhibitors and breast cancer.
Minerva Endocrinol. 31(1):27-46(2006).
- 11.- Buzdar AU et al.
Anastrozole as an adjuvant endocrine treatment for postmenopausal patients with breast cancer: emerging data.
Clin Cancer Res. 12(3 Pt 2):1037s-1048s(2006).
- 12.- Paterson AH.
Should women with early hormone-responsive breast cancer be switched from tamoxifen to anastrozole?
Nat Clin Pract Oncol. 3(2):80-1(2006).
- 13.- Buzdar AU.
Anastrozole for breast cancer: recent advances and ongoing challenges.
Expert Rev Anticancer Ther. 6(6):839-48(2006).
- 14.- Fabian CJ.
The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer.
Int J Clin Pract. (2007).
- 15.- Mastro LD et al.
Reducing the risk of distant metastases in breast cancer patients: Role of aromatase inhibitors.
Cancer Treat Rev. (2007).
- 16.- Rugo H.
The breast cancer continuum in hormone-receptor positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors.
Ann Oncol. (2007).
- 17.- Mackay A et al.
Molecular response to aromatase inhibitor treatment in primary breast cancer.
Breast Cancer Res. 9(3):R37(2007).
- 18.- Li HP et al.
Clinical study of aromatase inhibitors in advanced breast cancer.
Beijing Da Xue Xue Bao. 39(2):193-6(2007).
- 19.- Cianfrocca M et al.
Optimizing endocrine therapy for premenopausal and postmenopausal women with breast cancer.
Oncology (Williston Park). 21(1):63-9(2007).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

LABORATORIOS RIDER LTDA.

- 20.- Untch M et al.
Optimal treatment strategies in hormone-responsive early breast cancer: the role of aromatase inhibitors.
Onkologie. 30(1-2):55-64(2007).
- 21.- Gibson LJ et al.
Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women.
Cochrane Database Syst Rev. (1):CD003370(2007).
- 22.- Conte P et al.
Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: Putting safety issues into perspective.
Breast J. 13(1):28-35(2007).
- 23.- Barker S.
Non-steroidal anti-estrogens in the treatment of breast cancer.
Curr Opin Investig Drugs. 7(12):1085-91(2006).
- 24.- Dixon JM.
Aromatase inhibitors in early breast cancer therapy: a variety of treatment strategies.
Expert Opin Pharmacother. 7(18):2465-79(2006).
- 25.- Brueggemeier RW.
Update on the use of aromatase inhibitors in breast cancer.
Expert Opin Pharmacother. 7(14):1919-30(2006).

