



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

0796

BUENOS AIRES, **27** ENE 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013793-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ARIMIDEX / ANASTROZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg, autorizado por el Certificado Nº 45.738.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 175 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0 7 9 6

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 139 a 150, 151 a 162, 163 a 174, e información para el paciente de fojas 122 a 126, 127 a 131 y 132 a 136, desglosando de fojas 139 a 150 y 122 a 126, para la Especialidad Medicinal denominada ARIMIDEX / ANASTROZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

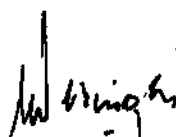
ARTICULO 2º. - Practíquese ~~la~~ atestación correspondiente en el Certificado N° 45.738 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013793-13-9

DISPOSICIÓN N° 0 7 9 6

nc


Dr. OTTO A. ÖRSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**ARIMIDEX®
ANASTROZOL**
Comprimidos recubiertos

Lea este prospecto por completo de manera detallada antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Guarde este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si usted tuviera más preguntas, por favor consulte con su médico.

Este medicamento ha sido indicado a usted personalmente y usted no puede pasárselo a otra persona. Podría dañarlos, incluso si sus síntomas son los mismos a los suyos.

En este prospecto

1. Qué es Arimidex y para qué es utilizado
2. Antes de usar Arimidex
3. Cómo usar Arimidex
4. Posibles efectos colaterales
5. Almacenamiento de Arimidex
6. Información adicional

1. QUÉ ES ARIMIDEX Y PARA QUÉ ES UTILIZADO

Arimidex es un comprimido y cada comprimido contiene 1 miligramo de anastrozol. Arimidex se utiliza para tratar el cáncer de mamas en mujeres posmenopáusicas. Arimidex pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de aromatasa. Esto significa que interfiere con algunas de las acciones de la aromatasa, una enzima dentro del cuerpo que afecta el nivel de ciertas hormonas femeninas como los estrógenos.

2. ANTES DE USAR ARIMIDEX**No tome Arimidex**

- si usted está embarazada o en período de lactancia de su bebé.
- si usted es alérgico al anastrozol o a alguno de los otros ingredientes de Arimidex enumerados al final de este prospecto.

Tenga especial cuidado con Arimidex

- si usted está sufriendo de algún trastorno o enfermedad que afectara su corazón, hígado o riñones. Por favor informe a su médico.
- No se recomienda Arimidex si usted está premenopáusica, y no debería ser administrado a los chicos.

Advertencias especiales

Arimidex reduce el nivel de hormonas femeninas y esto puede conducir a la pérdida del contenido mineral de los huesos lo que podría reducir su concentración y, como una posible consecuencia, el riesgo de las fracturas podría aumentar. Este posible aumento del riesgo debe ser manejado de acuerdo con los lineamientos del tratamiento para el manejo de la salud ósea en mujeres posmenopáusicas. Se alienta a las mujeres a conversar sobre este posible riesgo y sobre las opciones de tratamiento con sus médicos.

Embarazo

Arimidex no debe ser utilizado si usted está embarazada.

Lactancia

Arimidex no debe ser utilizado si usted está amamantando.

Manejo y uso de máquinas

No es probable que los comprimidos afecten la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria. Sin embargo, algunos pacientes pueden ocasionalmente sentirse débiles o somnolientos. Si esto le ocurriera, pídale consejo al médico.

Uso de otros medicamentos

Por favor informe a su médico:

- si usted toma tamoxifeno o un medicamento con estrógeno (hormona femenina). Podría disminuir el efecto del Arimidex.
- Si usted está tomando o ha recientemente tomado otros medicamentos, incluso aquellos no recetados.

Por favor observar que estas frases también corresponden a la medicación utilizada hace algún tiempo atrás.

3. CÓMO USAR ARIMIDEX

- Respete las instrucciones del médico sobre cuándo y cómo tomar sus comprimidos.
- La dosis habitual es un comprimido diario.
- Tome el comprimido entero con un sorbo de agua.
- Intente tomar su comprimido a la misma hora cada día.

Si usted toma más Arimidex del que debería

Si usted toma más que su dosis normal contacte a su médico o el hospital más cercano.

En Argentina: *Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

En Paraguay: *En caso de sobredosis acudir al Centro de Toxicología Nacional Emergencias Médicas – Av. Gral. Santos y Fulgencio R. Moreno Tel.: 021 204800.*

Si usted olvida tomar una dosis

Tome la última dosis olvidada tan pronto como lo recuerde, en tanto sea por lo menos 12 horas antes de la hora en que debe tomar la siguiente dosis. Si resultara antes de las 12 horas a la siguiente dosis, no tome la dosis que ha olvidado.

4. POSIBLES EFECTOS COLATERALES

Como todos los medicamentos, Arimidex puede producir efectos adversos. Contacte a su médico **de inmediato** si lo siguiente le ocurriera, ya que usted podría necesitar exámenes o tratamiento adicionales:

- Reacciones extremadamente severas de la piel (síndrome de Stevens-Johnson) con lesiones, úlceras o ampollas. Este tipo de reacción de la piel es muy rara.
- **Reacción alérgica con hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta (angioedema) que podría ocasionar dificultad para tragar y/o respirar.**
- Inflamación del hígado. Los síntomas pueden incluir una sensación general de malestar, con o sin ictericia (amarilleo de piel y ojos), dolor de hígado o hinchazón del hígado

Informe al médico si alguno de los siguientes efectos colaterales le molestará:

- calores
- sensación de debilidad
- dolor articular o rigidez articular
- inflamación de articulaciones (artritis)
- síndrome del túnel carpiano (cosquilleo, dolor, frialdad, debilidad en partes de la mano)
- sequedad vaginal
- debilitamiento del pelo (pérdida de cabello)
- náuseas
- diarrea
- cefalea
- sangrado vaginal (habitualmente en las primeras semanas del tratamiento)
- anorexia (pérdida de apetito)
- vómitos
- somnolencia
- erupción, incluyendo inflamación de los vasos sanguíneos pequeños en la piel que llevan a la erupción de la piel
- dedo en martillo (una enfermedad en la cual uno de sus dedos o su pulgar adopta una posición flexionada)
- Dolor óseo
- Reacciones alérgicas, como urticaria o exantema por ortigas
- Dolor muscular

- Aumento del calcio con o sin el aumento de la hormona paratiroidea en sangre. Si usted experimenta náuseas, vómitos y sed, usted debe informar a su médico. Estos síntomas podrían indicar posible aumento de los niveles de calcio en sangre. Su médico podrían tener que realizar algunos análisis de sangre para determinar si hay un aumento de calcio en su sangre con o sin un aumento de hormona paratiroide, la hormona que regula el calcio

También se podría observar un aumento del nivel de colesterol (un tipo de grasa en su sangre) con Arimidex.

También se podrían observar cambios en los análisis de sangre de la función hepática con Arimidex.

En un estudio clínico grande, un pequeño incremento en la enfermedad cardíaca ocasionado por la reducción del flujo sanguíneo fue observado en los vasos del corazón (enfermedad cardíaca isquémica). Esta enfermedad puede presentarse como dolor de pecho.

No se alarme por esta lista de posibles eventos. Usted podría no experimentarlos. Si usted notara algún efecto colateral no mencionado en este prospecto, por favor informe a su médico.

5. CONSERVACIÓN DE ARIMIDEX

- Conservar por debajo de los 30°C.
- Guardar sus comprimidos en el recipiente en el que vienen.
- Si su médico decidiera suspender su tratamiento elimine sus comprimidos de manera adecuada.
- No tome sus comprimidos después de la fecha de vencimiento en el recipiente. Descártelos de manera apropiada.
- Guarde sus comprimidos en un lugar seguro donde los niños no puedan verlos o alcanzarlos. Los comprimidos podrían dañarlos.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Arimidex: La sustancia activa es anastrozol.
Los otros ingredientes son Lactosa; Povidona; Amiloglicolato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Macrogol 300; Dióxido de titanio

Presentaciones de Arimidex: Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

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

País de procedencia: Estados Unidos

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca INC - 587 Old Baltimore Park - Newark - Delaware 19711 - Estados Unidos

Acondicionamiento secundario en: **AstraZeneca S.A.** Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Industria Norteamericana

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B176EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-1247 Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.738 - Venta bajo receta archivada - Directora Técnica: Nélide de Benedetti – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Paraguay por: BIOETHIC PHARMA S.A. - Eligio Ayala Nro. 211 esquina Tacuari, Asunción. Tel.: 021 492032/4. Autorizado por DNVS del M.S.P. Y B.S. - Registro Sanitario N° 19478-01-EF. Venta bajo receta. D.T. Rubén Samaniego .Reg. Prof. N°1.741. Vía de administración Oral.

ARIMIDEX® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT Nro.

GEL ID:[ONC.000-608-701]

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO **Página 5 de 5**
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

d

PROYECTO DE PROSPECTO

ARIMIDEX®
ANASTROZOL
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto contiene: Anastrozol 1 mg Excipientes: Lactosa; Povidona; Amiloglicolato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Macrogol 300; Dióxido de titanio

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: L02B G03.
Inhibidor de la enzima aromatasa.

INDICACIONES:

- Tratamiento de cáncer de mama avanzado positivo para el receptor hormonal, en mujeres post-menopáusicas.
- Tratamiento adyuvante de cáncer de mama temprano invasivo con receptor hormonal positivo, en mujeres post-menopáusicas.
- Tratamiento adyuvante de cáncer de mama temprano invasivo con receptores hormonales positivos en mujeres post-menopáusicas que recibieron tratamiento adyuvante durante de 2 a 3 años con tamoxifeno.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

ARIMIDEX® es un inhibidor de la aromatasa no esteroide, potente y altamente selectivo. En mujeres post-menopáusicas, se produce estradiol fundamentalmente de la conversión de androstenediona a estrona a través del complejo enzimático de aromatasa en los tejidos periféricos. La estrona se convierte seguidamente en estradiol. Se demostró que la reducción de niveles circulantes de estradiol produce un efecto beneficioso en mujeres con cáncer de mama. En mujeres post-menopáusicas, **ARIMIDEX®** en una dosis diaria de 1 mg produjo una supresión de estradiol mayor al 80%, usando un método altamente sensible.

ARIMIDEX® no posee ninguna actividad progestogénica, androgénica o estrogénica. Las dosis diarias de **ARIMIDEX®** de hasta 10 mg no tienen efecto sobre la secreción de cortisol o aldosterona medida antes o después de un ensayo estándar de estimulación de ACTH. Por este motivo, no se necesitan suplementos de corticoides.

Eficacia y seguridad clínicas:

Cáncer de mama avanzado:

Tratamiento de primera línea en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado

Se realizaron dos estudios clínicos controlados, doble ciego, de diseño similar (Estudio 1033IL/0030 y Estudio 1033IL/0027) para evaluar la eficacia de **ARIMIDEX®** comparado con tamoxifeno como terapia de primera línea para el cáncer de mama localmente avanzado o metastático con receptor hormonal positivo o desconocido en mujeres post-menopáusicas. Un total de 1021 pacientes fueron randomizadas para recibir ya sea 1 mg de **ARIMIDEX®** una vez al día o bien 20 mg de tamoxifeno una vez al día. Los criterios de valoración primarios para ambos ensayos fueron el tiempo a la progresión del tumor, la tasa de respuesta objetiva del tumor y la seguridad.

Para los criterios de valoración primarios, el estudio 1033IL/0030 demostró que **ARIMIDEX®** tuvo una ventaja estadísticamente significativa sobre tamoxifeno para el tiempo a la progresión del

tumor (Razón de riesgo (RR) 1,42, Intervalo de Confianza (IC) del 95% [1,11, 1,82], mediana de tiempo a la progresión 11,1 y 5,6 meses para ARIMIDEX® y tamoxifeno respectivamente, p=0,006); las tasas de respuesta objetiva del tumor fueron similares para ARIMIDEX® y tamoxifeno. El estudio 1033IL/0027 demostró que ARIMIDEX® y tamoxifeno tuvieron tasas similares de respuesta objetiva del tumor y tiempo a la progresión del tumor. Los resultados de los criterios de valoración secundarios apoyaron los resultados de los criterios de valoración primarios de eficacia. Hubo pocas muertes que ocurrieron a través de los grupos de tratamiento de ambos ensayos para extraer conclusiones sobre diferencias en la supervivencia global.

Terapia de segunda línea en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado:

ARIMIDEX® se estudió en dos ensayos clínicos controlados (Estudio 0004 y Estudio 0005) en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado que tuvieron progresión de la enfermedad tras tratamiento con tamoxifeno para cáncer de mama ya sea avanzado o temprano. Un total de 764 pacientes se randomizaron para recibir ya sea una dosis diaria única de 1 mg o 10 mg de ARIMIDEX® o bien acetato de megestrol 40 mg cuatro veces al día. El tiempo a la progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron las variables primarias de eficacia. También se calcularon la tasa de enfermedad estable prolongada (más de 24 semanas), la tasa de progresión y la supervivencia. En ambos estudios no hubo diferencias significativas entre las ramas de tratamientos con respecto a ninguno de los parámetros de eficacia.

Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano invasivo positivas para receptor hormonal:

En un extenso estudio fase III realizado en 9366 mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama operable tratadas por 5 años, ARIMIDEX® probó ser estadísticamente superior al tamoxifeno en la supervivencia libre de enfermedad. Se observó una mayor magnitud de beneficios para la supervivencia libre de enfermedad a favor de ARIMIDEX® versus tamoxifeno para la población receptora hormonal positiva prospectivamente definida.

Resumen de parámetro ATAC: análisis de finalización del tratamiento de 5 años

| Criterios de valoración de eficacia | Número de eventos (frecuencia) | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------|---|---------------------|
| | Población con intención de tratar | | Estado del tumor receptor positivo hormonal | |
| | Arimidex (N=3125) | Tamoxifeno (N=3116) | Arimidex (N=2618) | Tamoxifeno (N=2598) |
| Sobrevivencia libre de enfermedad ^a | 575 (18,4) | 651 (20,9) | 424 (16,2) | 497 (19,1) |
| Razón de riesgo | 0,87 | | 0,83 | |
| IC 95% bilateral | 0,78 a 0,97 | | 0,73 a 0,94 | |
| Valor p | 0,0127 | | 0,0049 | |
| Sobrevivencia libre de enfermedad a distancia ^b | 500 (16,0) | 530 (17,0) | 370 (14,1) | 394 (15,2) |
| Razón de riesgo | 0,94 | | 0,93 | |
| IC 95% bilateral | 0,83 a 1,06 | | 0,80 a 1,07 | |
| Valor p | 0,2850 | | 0,2838 | |
| Tiempo hasta la recurrencia ^c | 402 (12,9) | 498 (16,0) | 282 (10,8) | 370 (14,2) |
| Razón de riesgo | 0,79 | | 0,74 | |
| IC 95% bilateral | 0,70 a 0,90 | | 0,64 a 0,87 | |
| Valor p | 0,0005 | | 0,0002 | |
| Tiempo hasta la recurrencia a distancia ^d | 324 (10,4) | 375 (12,0) | 226 (8,6) | 265 (10,2) |
| Razón de riesgo | 0,86 | | 0,84 | |
| IC 95% bilateral | 0,74 a 0,99 | | 0,70 a 1,00 | |
| Valor p | 0,0427 | | 0,0559 | |
| Primario de mama contralateral | 35 (1,1) | 59 (1,9) | 26 (1,0) | 54 (2,1) |
| Relación de probabilidades | 0,59 | | 0,47 | |

| | | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| IC 95% bilateral | 0,39 a 0,89 | 0,30 a 0,76 |
| Valor p | 0,0131 | 0,0018 |
| Sobrevida global ^a | 411 (13,2) 420 (13,5) | 296 (11,3) 301 (11,6) |
| Razón de riesgo | 0,97 | 0,97 |
| IC 95% bilateral | 0,85 a 1,12 | 0,83 a 1,14 |
| Valor p | 0,7142 | 0,7339 |

^a la sobrevida libre de enfermedad incluye todos los eventos de recurrencia y se define como el primer evento de recurrencia loco-regional, cáncer de mama contralateral nuevo, recurrencia distante o muerte (por cualquier motivo).

^b La sobrevida libre de enfermedad a distancia se define como el primer evento de recurrencia distante o muerte (por cualquier motivo).

^c El tiempo hasta la recurrencia se define como el primer evento de recurrencia loco-regional, cáncer de mama contralateral nuevo, recurrencia distante o muerte debido a cáncer de mama.

^d El tiempo hasta la recurrencia a distancia se define como el primer evento de recurrencia distante o muerte debido al cáncer de mama.

^e Número (%) de pacientes fallecidas.

La combinación de **ARIMIDEX**[®] y tamoxifeno no demostró ningún beneficio de eficacia en comparación con tamoxifeno en todas las pacientes así como en la población positiva para receptor hormonal. Esta rama del tratamiento se discontinuó del estudio.

Con un seguimiento actualizado a una mediana de 10 años, la comparación a largo plazo de los efectos del tratamiento de **ARIMIDEX**[®] en relación a tamoxifeno demostró ser consistente con los análisis anteriores.

Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano invasivo positivo para receptor hormonal tratadas con tamoxifeno adyuvante

En un ensayo de fase III (Grupo de Estudio Austríaco de Cáncer de Mama y Colorrectal [ABCSCG] 8) realizado en 2579 mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo que habían sido intervenidas quirúrgicamente con o sin radioterapia y sin quimioterapia (ver a continuación), el cambio a **ARIMIDEX**[®] al cabo de 2 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno fue estadísticamente superior en la sobrevida libre de enfermedad cuando se comparó con las que permanecieron tratadas con tamoxifeno, después de una mediana de seguimiento de 24 meses.

Criterios de valoración del ensayo ABCSCG 8 y resumen de resultados

| Criterios de valoración de eficacia | Número de eventos (frecuencia) | |
|--|--------------------------------|---------------------|
| | Arimidex (N=1297) | Tamoxifeno (N=1282) |
| Sobrevida libre de enfermedad | 65 (5,0) | 93 (7,3) |
| Razón de riesgo | 0,67 | |
| IC 95% bilateral | 0,49 a 0,92 | |
| Valor p | 0,014 | |
| Tiempo a cualquier recurrencia | 36 (2,8) | 66 (5,1) |
| Razón de riesgo | 0,53 | |
| IC 95% bilateral | 0,35 a 0,79 | |
| Valor p | 0,002 | |
| Tiempo a la recurrencia a distancia | 22 (1,7) | 41 (3,2) |
| Razón de riesgo | 0,52 | |
| IC 95% bilateral | 0,31 a 0,88 | |
| Valor p | 0,015 | |
| Cáncer de mama contralateral nuevo | 7 (0,5) | 15 (1,2) |
| Razón de probabilidades | 0,46 | |
| IC 95% bilateral | 0,19 a 1,13 | |
| Valor p | 0,090 | |
| Sobrevida global | 43 (3,3) | 45 (3,5) |
| Razón de riesgo | 0,96 | |

| | |
|------------------|-------------|
| IC 95% bilateral | 0,63 a 1,46 |
| Valor p | 0,840 |

Dos ensayos similares posteriores (GABG/ARNO 95 e ITA), en uno de los cuales las pacientes habían recibido cirugía y quimioterapia, como así también un análisis combinado de ABCSG 8 y GABG/ARNO 95, respaldaron estos resultados.

El perfil de seguridad de **ARIMIDEX**[®] en estos 3 estudios fue consistente con el perfil conocido de seguridad establecido en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama temprano receptor positivo hormonal.

Densidad Mineral Ósea (DMO):

En el estudio SABRE de fase III/IV, 234 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos randomizadas para recibir tratamiento con **ARIMIDEX**[®] 1 mg/día fueron estratificadas en grupos de riesgo bajo, moderado o elevado de acuerdo con sus riesgos existentes de fractura por fragilidad. El parámetro de eficacia primario fue el análisis de la densidad de la masa ósea de la columna lumbar utilizando el examen por DEXA. Todas las pacientes recibieron tratamiento con vitamina D y calcio.

Las pacientes en el grupo de bajo riesgo recibieron **ARIMIDEX**[®] solo (N=42), las del grupo moderado fueron randomizadas a **ARIMIDEX**[®] más risedronato 35 mg una vez por semana (N=77) o **ARIMIDEX**[®] más placebo (N=77) y las del grupo de alto riesgo recibieron **ARIMIDEX**[®] más risedronato 35 mg una vez por semana (N=38). El criterio de valoración primario fue el cambio desde la condición inicial en la densidad de la masa ósea de la columna lumbar al cabo de 12 meses.

El análisis principal a los 12 meses demostró que las pacientes que ya se encontraban con riesgo moderado o alto de fractura por fragilidad, no presentaron una reducción de la densidad de la masa ósea (evaluado por la densidad mineral ósea de la columna lumbar utilizando el examen de DEXA) al ser tratadas utilizando **ARIMIDEX**[®] 1 mg/día en combinación con risedronato 35 mg una vez por semana. Además, pudo observarse una disminución de la DMO que no fue estadísticamente significativa en el grupo de bajo riesgo tratado con **ARIMIDEX**[®] 1 mg/día solamente. Estos hallazgos se reflejaron en la variable secundaria de eficacia de cambio de la DMO de la cadera total a los 12 meses.

Este estudio proporciona evidencia que el uso de bifosfonatos debe considerarse en el tratamiento de posible pérdida mineral ósea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano programadas para ser tratadas con **ARIMIDEX**[®].

Población Pediátrica:

ARIMIDEX[®] no está indicado para uso en niños y adolescentes. No se ha establecido la eficacia en las poblaciones pediátricas estudiadas (ver a continuación). El número de niños tratados fue muy limitado para extraer ninguna conclusión sobre seguridad. No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales a largo plazo del tratamiento con **ARIMIDEX**[®] en niños y adolescentes (ver Datos de seguridad pre-clínica).

La Agencia Europea de medicamentos ha dispensado de la obligación de remitir los resultados de los estudios con **ARIMIDEX**[®] en uno o más subgrupos de población pediátrica con baja estatura debida a deficiencia de hormona de crecimiento (GHD), testotoxicosis, ginecomastia y síndrome de McCune-Albright (ver Posología).

Baja estatura debida a Deficiencia de Hormona de Crecimiento:

Un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico evaluó 52 niños en la pubertad (con edades de 11 a 16 años inclusive) con GHD tratados por 12 a 36 meses con **ARIMIDEX**[®] 1 mg/día o placebo en combinación con hormona del crecimiento. Sólo 14 sujetos en tratamiento con **ARIMIDEX**[®] completaron 36 meses.

No se observó diferencia estadísticamente significativa respecto del placebo para los parámetros relacionados con el crecimiento de altura adulta prevista, altura, SDS (puntaje de desviación estándar) de altura, y velocidad de altura. Los datos de altura final no estuvieron disponibles. Mientras que el número de niños tratados fue demasiado limitado para extraer ninguna conclusión fiable sobre seguridad, hubo una tasa aumentada de fractura y una tendencia hacia la densidad mineral ósea reducida en la rama de **ARIMIDEX**[®] comparada con placebo.

Testotoxicosis:

Un estudio abierto, no comparativo, multicéntrico evaluó 14 pacientes varones (con edades de 2 a 9 años) con pubertad precoz familiar limitada al varón, también conocida como testotoxicosis tratados con una combinación de ARIMIDEX® y bicalutamida. El objetivo primario fue evaluar la eficacia y seguridad de este régimen de combinación durante 12 meses. Trece de los catorce pacientes inscriptos completaron 12 meses de tratamiento de combinación (un paciente se perdió al seguimiento). No hubo diferencia significativa en la tasa de crecimiento después de 12 meses de tratamiento, en relación a la tasa de crecimiento durante los 6 meses anteriores al ingreso al estudio.

Estudios de ginecomastia:

El ensayo 0006 era un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico de 82 niños púberes (11-18 años de edad inclusive) con ginecomastia superior a 12 meses de duración tratados con ARIMIDEX® 1 mg/día o placebo diariamente hasta 6 meses. No se observó una diferencia significativa en la cantidad de pacientes que tuvieron una disminución del 50% o superior en el volumen total mamario al cabo de 6 meses de tratamiento entre el grupo tratado con anastrozol 1 mg y el grupo con placebo.

El ensayo 0001 era un estudio abierto, de farmacocinética de dosis múltiples de ARIMIDEX® 1 mg/día en 36 niños púberes con ginecomastia de menos de 12 meses de duración. Los objetivos secundarios fueron evaluar la proporción de pacientes con disminuciones desde el estado basal, en el volumen calculado de ginecomastia de ambas mamas combinado por lo menos en un 50% entre el Día 1 y al cabo de 6 meses de tratamiento del estudio, y la tolerabilidad y seguridad del paciente.

Se vio una disminución del 50% o superior en el volumen mamario total en el 56% (20/36) de los niños al cabo de 6 meses.

Estudio de Síndrome de McCune-Albright:

El ensayo 0046 era un ensayo exploratorio, internacional, multicéntrico, abierto de ARIMIDEX® en 28 niñas (2 a ≤10 años de edad) con Síndrome de McCune-Albright (SMA). El objetivo primario era evaluar la seguridad y eficacia de anastrozol 1 mg/día en pacientes con SMA. La eficacia del tratamiento de estudio se basó en la proporción de pacientes que cumplieran con criterios definidos relacionados con sangrado vaginal, edad ósea, y velocidad de crecimiento.

No se observaron cambios estadísticamente significativos en la frecuencia de días de sangrado vaginal con el tratamiento. No se presentaron cambios clínicamente significativos en la escala de Tanner, volumen ovárico medio o volumen uterino medio. No se observaron cambios estadísticamente significativos en el índice de aumento en la edad ósea con el tratamiento comparado con el índice durante el estado basal. El índice de crecimiento (en cm/año) se redujo significativamente ($p < 0,05$) desde el pre-tratamiento durante el Mes 0 hasta el Mes 12, y desde el pre-tratamiento a los segundos 6 meses (Mes 7 a Mes 12).

Propiedades farmacocinéticas:

La absorción de anastrozol es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas normalmente se observan dentro de las dos horas de dosificación (en estado de ayunas). El alimento reduce ligeramente la velocidad pero no la magnitud de la absorción. No se espera que este pequeño cambio en la velocidad de absorción resulte en un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas estables durante una dosificación diaria de comprimidos de ARIMIDEX®. Aproximadamente 90 a 95% de las concentraciones plasmáticas de anastrozol en el estado estacionario se alcanzan después de 7 dosis diarias, y la acumulación es el triple o el cuádruple. No hay evidencia alguna de que los parámetros farmacocinéticos de anastrozol dependan del tiempo o de la dosis.

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

Anastrozol se une a las proteínas plasmáticas solamente en un 40%. Anastrozol se elimina lentamente con una vida media de eliminación plasmática de 40 a 50 horas. Anastrozol es ampliamente metabolizado por mujeres postmenopáusicas con menos del 10% de la dosis excretada inalterada en la orina dentro de las 72 horas de dosificación. El metabolismo del anastrozol se produce por N-desalquilación, hidroxitación o glucuronidación. Los metabolitos se

excretan principalmente a través de la orina. El triazol, principal metabolito en plasma, no inhibe la aromatasa.

Insuficiencia renal o hepática:

El clearance aparente (CL/F) de anastrozol, tras la administración oral, fue aproximadamente 30% más bajo en voluntarios con cirrosis hepática estable que en los controles pareados (Estudio 1033IL/0014). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de anastrozol en voluntarios con cirrosis hepática estuvieron dentro del rango de concentraciones observado en sujetos normales en otros ensayos. Las concentraciones plasmáticas de anastrozol observadas durante los ensayos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia hepática estuvieron dentro del rango de las concentraciones plasmáticas de anastrozol vistas en pacientes sin insuficiencia hepática.

El clearance aparente (CL/F) de anastrozol, tras la administración oral, no se alteró en voluntarios con insuficiencia renal grave (GFR <30 ml/min) en el Estudio 1033IL/0018, consistente con el hecho de que anastrozol se elimina principalmente por metabolismo. Las concentraciones plasmáticas de anastrozol observadas durante los ensayos de eficacia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal estuvieron dentro del rango de concentraciones plasmáticas de anastrozol vistas en pacientes sin insuficiencia renal. En paciente con insuficiencia renal grave, la administración de **ARIMIDEX**® debe realizarse con precaución (ver Posología y Advertencias y Precauciones).

Población pediátrica:

En niños con ginecomastia puberal (10-17 años) anastrozol fue rápidamente absorbido, ampliamente distribuido y se eliminó lentamente con una vida media de aproximadamente 2 días. El clearance de anastrozol fue más bajo en niñas (3-10 años) que en niños mayores y exposiciones mayores. Anastrozol en niñas se distribuyó ampliamente y se eliminó lentamente.

Datos preclínicos de seguridad:

Los datos pre-clínicos no revelan riesgo especial para seres humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción para la población señalada.

Toxicidad aguda:

En estudios en animales, sólo se vio toxicidad a altas dosis.

En estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en roedores, la dosis letal promedio de anastrozol fue mayor a 100 mg/kg/día por vía oral y mayor a 50 mg/kg/día por vía intraperitoneal. En un estudio de toxicidad aguda oral realizado en perros, la dosis letal promedio fue mayor a 45 mg/kg/día.

Toxicidad crónica:

En estudios en animales, sólo se vieron efectos adversos a altas dosis.

Los estudios de toxicidad de dosis múltiples utilizaron ratas y perros. No se establecieron niveles sin efecto para anastrozol en los estudios de toxicidad, pero estos efectos que se observaron en las dosis bajas (1 mg/kg/día) y dosis moderadas (perro 3 mg/kg/día; rata 5 mg/kg/día) estuvieron relacionados con las propiedades farmacológicas o inductoras enzimáticas de anastrozol y no estuvieron acompañadas por cambios tóxicos o degenerativos significativos.

Mutagenicidad:

Los estudios de toxicología genética con anastrozol muestran que no es un mutágeno ni un clastógeno.

Toxicología reproductiva:

En un estudio de fertilidad, ratas macho recién destetadas fueron tratadas oralmente con dosis de 50 o 400 mg/l de anastrozol a través del agua de bebida durante 10 semanas. Las concentraciones plasmáticas medias medidas fueron 44,4 (\pm 14,7) ng/ml y 165 (\pm 90) ng/ml respectivamente. Los índices de apareamiento se afectaron adversamente en ambos grupos de dosis, mientras que fue evidente una reducción de la fertilidad sólo al nivel de dosis de 400 mg/l. La reducción fue transitoria dado que todos los parámetros de apareamiento y fertilidad fueron similares a los valores de los grupos control tras un período de recuperación de 9 semanas libres de tratamiento.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO

APODERADA:

CO-DIRECTORA TÉCNICA

M.N. N°12261

AstraZeneca S.A.

2

La administración oral de anastrozol a ratas hembras produjo una incidencia elevada de infertilidad con 1 mg/kg/día y aumentó la pérdida pre-implantación a 0,02 mg/kg/día. Estos efectos se produjeron a dosis clínicamente relevantes. No se puede excluir el efecto en el ser humano. Estos efectos se relacionaron con la farmacología del compuesto y revirtieron completamente al cabo de un período de abstinencia del compuesto de 5 semanas.

La administración oral de anastrozol a ratas y conejas preñadas no produjo efectos teratogénicos en dosis de hasta 1,0 y 0,2 mg/kg/día respectivamente. Aquellos efectos que fueron observados (agrandamiento de placenta en ratas e insuficiencia en la preñez en conejas) se relacionaron con la farmacología del compuesto.

La supervivencia de camadas de ratas tratadas con anastrozol a 0,02 mg/kg/día y por encima (desde el día 17 de la preñez al día 22 post-parto) se vio comprometida. Estos efectos se relacionaron con los efectos farmacológicos del compuesto durante el parto. No hubo efectos adversos sobre el comportamiento o rendimiento reproductivo de la primera generación de crías atribuible al tratamiento maternal con anastrozol.

Carcinogenicidad:

Un estudio de oncogenicidad de dos años de duración realizado en ratas causó un aumento en la incidencia de neoplasias hepáticas y pólipos estromales uterinos en hembras y adenomas de tiroides en machos con la dosis alta (25 mg/kg/día) solamente. Estos cambios ocurrieron con una dosis que representa una exposición 100 veces mayor que la que ocurre con dosis terapéuticas humanas, y se consideran que no son clínicamente relevantes para el tratamiento de pacientes con anastrozol.

Un estudio de oncogenicidad de dos años de duración llevado a cabo en ratones produjo la inducción de tumores ováricos benignos y un trastorno en la incidencia de neoplasias linforreticulares (menor cantidad de sarcomas histiocíticos en hembras y más muertes como resultado de linfomas). Estos cambios de la inhibición de aromatasa se consideran específicos de ratón y no clínicamente relevantes con respecto al tratamiento de pacientes con anastrozol.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos incluyendo pacientes geriátricos: un comprimido de 1 mg por vía oral una vez al día.

Para mujeres post menopáusicas con cáncer de mama invasivo en etapa inicial con receptor hormonal positivo, la duración recomendada del tratamiento endócrino adyuvante es de 5 años.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica:

ARIMIDEX® no se recomienda para uso en niños y adolescentes debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacodinámicas).

Insuficiencia renal:

No se recomienda cambio de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal severa, la administración de **ARIMIDEX®** debe realizarse con precaución (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática:

No se recomienda cambio de dosis en pacientes con enfermedad hepática leve. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (ver Advertencias y Precauciones).

Método de administración:

ARIMIDEX® debe tomarse oralmente.

CONTRAINDICACIONES:

ARIMIDEX® está contraindicado en:

- mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- pacientes con hipersensibilidad conocida al anastrozol o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales:

ARIMIDEX[®] no debe utilizarse en mujeres pre-menopáusicas. La menopausia debe definirse bioquímicamente (hormona luteinizante [LH], hormona folículoestimulante [FSH], y/o niveles de estradiol) en toda paciente donde exista duda sobre el estado menopáusico. No hay datos para apoyar el uso de **ARIMIDEX**[®] con análogos de LHRH.

La coadministración de tamoxifeno o tratamientos conteniendo estrógenos con **ARIMIDEX**[®] debe evitarse dado que éste puede disminuir su acción farmacológica (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas).

Efectos sobre la densidad mineral ósea:

Dado que **ARIMIDEX**[®] disminuye los niveles de estrógeno circulante, éste puede causar una reducción en la densidad mineral ósea con un posible aumento del riesgo de fractura (ver *Reacciones adversas*).

Las mujeres con osteoporosis o en riesgo de osteoporosis deben tener una evaluación formal de su densidad mineral ósea al comienzo del tratamiento y a intervalos regulares después de eso. El tratamiento o profilaxis de la osteoporosis debe iniciarse según el caso y controlarse cuidadosamente. El uso de tratamientos específicos, por ejemplo, bisfosfonatos, puede detener adicionalmente la pérdida mineral ósea causada por **ARIMIDEX**[®] en mujeres post-menopáusicas y puede considerarse (ver *Reacciones adversas*).

Insuficiencia Hepática:

ARIMIDEX[®] no se ha investigado en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática moderada a grave. La exposición a anastrozol puede aumentar en los sujetos con insuficiencia hepática (ver *Propiedades farmacocinéticas*); la administración de **ARIMIDEX**[®] en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave debe realizarse con precaución (ver *Posología*). El tratamiento debe basarse en la evaluación beneficio-riesgo para cada paciente individual.

Insuficiencia renal:

ARIMIDEX[®] no se ha investigado en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia renal grave. La exposición a anastrozol no está aumentada en los sujetos con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min, ver *Propiedades farmacocinéticas*); en pacientes con insuficiencia renal grave, la administración de **ARIMIDEX**[®] debe realizarse con precaución (ver *Posología*).

Población Pediátrica:

ARIMIDEX[®] no se recomienda para uso en niños y adolescentes ya que no se han determinado la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes (ver *Propiedades farmacodinámicas*).

ARIMIDEX[®] no debe utilizarse en niños con deficiencia de hormona de crecimiento adicionalmente al tratamiento con hormona de crecimiento. En el ensayo clínico esencial, no se demostró eficacia y no se estableció la seguridad (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Dado que el anastrozol reduce los niveles de estradiol, **ARIMIDEX**[®] no debe utilizarse en niñas con deficiencia de hormona de crecimiento adicionalmente al tratamiento con hormona de crecimiento. No hay datos disponibles de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes.

Hipersensibilidad a lactosa:

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Anastrozol inhibe CYPs 1A2, 2C8/9 y 3A4 in vitro. Estudios clínicos con antipirina y warfarina demostraron que anastrozol a una dosis de 1 mg no inhibe significativamente el metabolismo de antipirina y R- y S-warfarina indicando que es poco probable que la co-administración de **ARIMIDEX**[®] con otros fármacos dé como resultado interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por las enzimas CYP.

No se han identificado las enzimas que median el metabolismo de anastrozol. Cimetidina, un inhibidor débil, inespecífico de las enzimas CYP, no afectó las concentraciones plasmáticas de anastrozol. El efecto de inhibidores potentes de CYP se desconoce.

Una revisión de la base de datos de seguridad de ensayos clínicos no reveló evidencia alguna de interacción clínicamente significativa en pacientes tratados con **ARIMIDEX**[®] que también

recibían otros fármacos prescritos de manera habitual. No se presentaron interacciones clínicamente significativas con los bisfosfonatos (ver Propiedades farmacodinámicas)

Debe evitarse la co-administración de tamoxifeno o tratamientos que contengan estrógenos de manera concomitante con **ARIMIDEX®** ya que pueden disminuir su acción farmacológica (ver *Advertencias y precauciones y Propiedades farmacodinámicas*).

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen datos sobre el uso de **ARIMIDEX®** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver *datos de seguridad pre-clínica*). **ARIMIDEX®** está contraindicado durante el embarazo (ver *Contraindicaciones*).

Lactancia

No existen datos sobre el uso de **ARIMIDEX®** durante la lactancia. **ARIMIDEX®** está contraindicado durante el amamantamiento (ver *Contraindicaciones*).

Fertilidad:

No se han estudiado los efectos de **ARIMIDEX®** sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver *Datos de seguridad pre-clínica*).

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

Es poco probable que **ARIMIDEX®** deteriore la capacidad de las pacientes de conducir y operar maquinaria. Sin embargo, se ha informado astenia y somnolencia con el uso de **ARIMIDEX®** y se debe tener precaución al conducir u operar maquinaria mientras persistan dichos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS:

La tabla siguiente presenta reacciones adversas de ensayos clínicos, estudios post-comercialización o informes espontáneos. Salvo especificado de otra manera, las siguientes categorías de frecuencia fueron calculadas del número de eventos adversos reportados en un gran estudio de fase III realizado en 9366 mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama operable tratadas durante cinco años (estudio ATAC).

Las reacciones adversas listadas a continuación se clasifican de acuerdo a frecuencia y Clase de Sistema Orgánico (SOC). Los grupos de frecuencias se definen de acuerdo a la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), y muy rara ($\geq 1/10000$).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas fueron dolor de cabeza, sofocos, náuseas, erupción cutánea, artralgia, rigidez de las articulaciones, artritis y astenia.

| Reacciones Adversas por Clase de Sistema Orgánico y frecuencia | | |
|--|----------------|---|
| Trastornos del Metabolismo y nutrición | Frecuente | Anorexia Hipercolesterolemia |
| | Poco Frecuente | Hipercalcemia (con o sin aumento de la hormona paratiroidea) |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuente | Cefalea |
| | Frecuente | Somnolencia Síndrome del Túnel Carpiano* |
| Trastornos vasculares | Muy frecuente | Sofocos |
| Trastornos Gastrointestinales | Muy frecuente | Náuseas |
| | Frecuente | Diarrea Vómitos |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuente | Aumentos en fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa |
| | Poco Frecuente | Aumentos en gamma-GT y bilirrubina Hepatitis |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | Muy frecuente | Erupción cutánea |
| | Frecuente | Debilitamiento del cabello (Alopecia) Reacciones alérgicas |

| | | |
|--|----------------|---|
| | Poco frecuente | Urticaria |
| | Rara | Eritema multiforme Reacción anafilactoidea vasculitis cutánea (incluyendo algunos reportes de Púrpura de Schönlein-Henoch **) |
| | Muy raro | Síndrome de Stevens-Johnson Angioedema |
| Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo | Muy frecuente | Artralgia/rigidez de articulaciones Artritis Osteoporosis |
| | Frecuente | Dolor óseo Mialgia |
| | Poco frecuente | Dedo en gatillo |
| Trastornos del sistema reproductor y de las mamas | Frecuente | Sequedad vaginal Hemorragia vaginal*** |
| Trastornos generales y del sitio de administración | Muy frecuente | Astenia |

* Se han reportado eventos de Síndrome de Túnel Carpiano en pacientes que recibieron tratamiento con Arimidex en ensayos clínicos en mayor número que los que recibieron tratamiento con tamoxifeno. Sin embargo, la mayoría de estos eventos ocurrieron en pacientes con factores de riesgo identificables para el desarrollo de la condición.

** Dado que no se han observado vasculitis y púrpura de Schönlein-Henoch en ATAC, la categoría de frecuencia para estos eventos puede considerarse como "Rara" ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) en base al peor valor en el punto de estimación.

*** Se ha reportado frecuentemente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio de tratamiento hormonal existente al tratamiento con Arimidex. Si la hemorragia persiste, debe considerarse una evaluación adicional.

La tabla a continuación presenta la frecuencia de eventos adversos pre-especificados en el estudio ATAC después de una mediana de seguimiento de 68 meses, independientemente de la causalidad, reportados en pacientes que recibían el tratamiento de ensayo y hasta 14 días después de la suspensión del tratamiento de ensayo.

Eventos adversos pre-especificados en el estudio ATAC

| Eventos adversos | Arimidex (N=3092) | Tamoxifeno (N=3094) |
|---|-------------------|---------------------|
| Sofocos | 1104 (35,7%) | 1264 (40,9%) |
| Dolor/rigidez articular | 1100 (35,6%) | 911 (29,4%) |
| Trastornos del ánimo | 597 (19,3%) | 554 (17,9%) |
| Fatiga/astenia | 575 (18,6%) | 544 (17,6%) |
| Náuseas y vómitos | 393 (12,7%) | 384 (12,4%) |
| Fracturas | 315 (10,2%) | 209 (6,8%) |
| Fracturas de columna, cadera o muñeca/de Colles | 133 (4,3%) | 91 (2,9%) |
| Fracturas de muñeca/de Colles | 67 (2,2%) | 50 (1,6%) |
| Fracturas de columna | 43 (1,4%) | 22 (0,7%) |
| Fracturas de cadera | 28 (0,9%) | 26 (0,8%) |
| Cataratas | 182 (5,9%) | 213 (6,9%) |
| Hemorragia vaginal | 167 (5,4%) | 317 (10,2%) |
| Enfermedad cardiovascular isquémica | 127 (4,1%) | 104 (3,4%) |
| Angina de pecho | 71 (2,3%) | 51 (1,6%) |
| Infarto del miocardio | 37 (1,2%) | 34 (1,1%) |

| | | |
|--|------------|-------------|
| Trastorno arterial coronario | 25 (0,8%) | 23 (0,7%) |
| Isquemia del miocardio | 22 (0,7%) | 14 (0,5%) |
| Secreción vaginal | 109 (3,5%) | 408 (13,2%) |
| Cualquier evento tromboembólico venoso | 87 (2,8%) | 140 (4,5%) |
| Eventos tromboembólicos venosos profundos incluyendo EP (embolismo pulmonar) | 48 (1,6%) | 74 (2,4%) |
| Eventos cerebrovasculares isquémicos | 62 (2,0%) | 88 (2,8%) |
| Cáncer de endometrio | 4 (0,2%) | 13 (0,6%) |

Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observó una tasa de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de Arimidex y tamoxifeno, respectivamente. La tasa de fractura observada para Arimidex es similar al rango reportado en poblaciones post-menopáusicas de acuerdo con la edad. La incidencia de osteoporosis fue de 10,5% en pacientes tratados con Arimidex y 7,3% en pacientes tratados con tamoxifeno. No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en ATAC en pacientes tratados con **ARIMIDEX®** reflejan un efecto protector de tamoxifeno, un efecto específico de **ARIMIDEX®**, o ambos.

SOBREDOSIS:

Existe experiencia clínica limitada de sobredosis accidental. En estudios realizados en animales, anastrozol demostró una baja toxicidad aguda. Los ensayos clínicos se condujeron con varias dosis de **ARIMIDEX®**, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios sanos de sexo masculino y hasta 10 mg diarios administrados a mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de **ARIMIDEX®** que produzca síntomas con riesgo de vida. No existe un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático.

En el tratamiento por sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que se hayan administrado agentes múltiples. Se puede inducir el vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil debido a que **ARIMIDEX®** no tiene una alta unión a las proteínas. Se indica tratamiento de soporte general, incluyendo el control frecuente de los signos vitales y una cuidadosa observación de la paciente.

En Argentina: *Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*
 Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

En Paraguay: *En caso de sobredosis acudir al Centro de Toxicología Nacional Emergencias Médicas – Av. Gral. Santos y Fulgencio R. Moreno Tel.: 021 204800.*

PRESENTACIÓN:

Envase calendario con 28 comprimidos recubiertos.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

País de procedencia: Estados Unidos

Elaboración y acondicionamiento primario en: AstraZeneca INC - 587 Old Baltimore Park - Newark - Delaware 19711 - Estados Unidos

Acondicionamiento secundario en: **AstraZeneca S.A.** Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Industria Norteamericana

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por Ministerio de Salud. Certificado N° 45.738. Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Importado y distribuido en Paraguay por: **BIOETHIC PHARMA S.A.** - Eligio Ayala Nro. 211 esquina Tacuari, Asunción. Tel.: 021 492032/4. Autorizado por DNVS del M.S.P. Y B.S. - Registro Sanitario N° 19478-01-EF. Venta bajo receta. D.T. Rubén Samaniego .Reg. Prof. N°1.741. Vía de administración Oral.

ARIMIDEX® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.