



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7196

BUENOS AIRES, 18 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015844-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PURICAP / ANASTROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg, aprobada por Certificado N° 50.304.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7196

Que a fojas 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PURICAP / ANASTROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg, aprobada por Certificado N° 50.304 y Disposición N° 2576/02, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 23 a 26, 49 a 52 y 75 a 78, para los rótulos y de fojas 27 a 48, 53 a 74 y 79 a 100, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2576/02 los rótulos autorizados por las fojas 23 a 26 y los



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7 1 9 6

prospectos autorizados por las fojas 27 a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.304 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015844-10-2

DISPOSICION N° **7 1 9 6**

js

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7.196**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.304 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PURICAP / ANASTROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2576/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003458-01-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 2576/02.-	Rótulos de fs. 23 a 26, 49 a 52 y 75 a 78, corresponde desglosar de fs. 23 a 26. Prospectos de fs. 27 a 48, 53 a 74 y 79 a 100, corresponde desglosar de fs. 27 a 48.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 50.304 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....^{18 NOV 2010}de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-015844-10-2

DISPOSICIÓN N° **7 1 9 6**

js

**DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



PROYECTO DE ROTULO

PURICAP ANASTROZOL 1 mg Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Anastrozol	1,00 mg
Tabletosse 80	91,00 mg
Almidón glicolato de sodio	3,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,00 mg
Povidona K 30	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Alcohol etílico 96%	5,40 mg
<i>Total Núcleo</i>	<i>100,00 mg</i>
Hipromelosa 2910/5E	1,94 mg
Polietilenglicol 8000	0,53 mg
Talco	1,27 mg
Dióxido de Titanio	1,27 mg
Metilparabeno	0,03 mg
Lactosa micronizada	0,96 mg
Agua purificada	32,00 mg
<i>Total Comprimido Recubierto</i>	<i>106,00 mg</i>

POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar en ambiente seco desde 15° a 30° C.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

PRESENTACIÓN

7 1 9 6

PURICAP



Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

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

-Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

-Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 50.304

**Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico**

Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 28, 30, 40, 50 y 100 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



PROYECTO DE ROTULO

PURICAP
ANASTROZOL 1 mg
Comprimidos Recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALCUANTITATIVA

Anastrozol	1,00 mg
Tabletose 80	91,00 mg
Almidón glicolato de sodio	3,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,00 mg
Povidona K 30	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Alcohol etílico 96%	5,40 mg
<i>Total Núcleo</i>	<i>100,00 mg</i>
Hipromelosa 2910/5E	1,94 mg
Polietilenglicol 8000	0,53 mg
Talco	1,27 mg
Dióxido de Titanio	1,27 mg
Metilparabeno	0,03 mg
Lactosa micronizada	0,96 mg
Agua purificada	32,00 mg
<i>Total Comprimido Recubierto</i>	<i>106,00 mg</i>

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar en ambiente seco desde 15° a 30° C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Enya Zini
Apoderada

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
-Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247
-Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 50.304

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Fecha de la última revisión:/...../.....

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



PROYECTO DE PROSPECTO

**PURICAP
ANASTROZOL 1 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Anastrozol	1,00 mg
Tabletose 80	91,00 mg
Almidón glicolato de sodio	3,00 mg
Lauril sulfato de sodio	2,00 mg
Povidona K 30	2,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Alcohol etílico 96%	5,40 mg
<i>Total Núcleo</i>	<i>100,00 mg</i>
Hipromelosa 2910/5E	1,94 mg
Polietilenglicol 8000	0,53 mg
Talco	1,27 mg
Dióxido de Titanio	1,27 mg
Metilparabeno	0,03 mg
Lactosa micronizada	0,96 mg
Agua purificada	32,00 mg
<i>Total Comprimido Recubierto</i>	<i>106,00 mg</i>

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L02BG

INDICACIONES

Tratamiento adyuvante

Anastrozol está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios tempranos en mujer postmenopáusica con receptor estrogénico positivo.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

5


LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



Tratamiento de primera línea

Anastrozol está indicado para el tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor estrogénico positivo o desconocido.

Tratamiento de segunda línea

Anastrozol está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas que hayan evidenciado una progresión de enfermedad luego de haber recibido terapia con tamoxifeno. Las pacientes con cáncer de mama con receptores estrogénicos negativos y las pacientes que no respondieron a la terapia con tamoxifeno previa, raramente respondieron al tratamiento con anastrozol.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

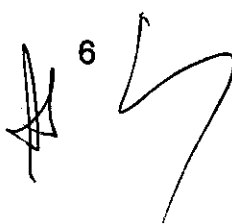
FARMACODINAMIA

El desarrollo de muchos cánceres de mama es estimulado o mantenido por los estrógenos. El tratamiento del cáncer de mama del que se piensa que responde hormonalmente (por ejemplo receptor a progesterona y/o estrógenos positivos o desconocidos) ha incluido una variedad de esfuerzos para disminuir los niveles estrogénicos (ovariectomía, adrenalectomía, hipofisectomía) o inhibir efectos estrógenos (antiestrógenos y agentes progestacionales). Estas intervenciones conducen a disminuir la masa tumoral o detener la progresión del crecimiento del tumor en algunas mujeres.

En las mujeres posmenopáusicas la principal fuente de estrógenos circulantes (fundamentalmente estradiol), es la conversión de la androstenediona generada por las adrenales a estrona por la aromatasa presente en los tejidos periféricos tales como el tejido adiposo, con una conversión posterior de la estrona a estradiol.

Anastrozol es un inhibidor no esteroideo potente y selectivo de la aromatasa. Esta droga disminuye significativamente las concentraciones séricas de estradiol y posee un efecto no detectable sobre la formación de corticosteroides adrenales o aldosterona


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441


6


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada

Farmacodinámica

Efecto sobre el estradiol

En ensayos clínicos de dosis diaria múltiple con 0,5, 1, 3,5 y 10 mg de anastrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzados se evaluaron las concentraciones séricas medias de estradiol. Con estas dosis se observó supresión clínicamente significativa del estradiol sérico. Las dosis de 1 mg y mayores produjeron la supresión de las concentraciones séricas medias de estradiol hasta el mínimo límite de detección (3,7 pmol/l). La dosis diaria recomendada, anastrozol 1 mg redujo el estradiol en aproximadamente un 70% dentro de las 24 horas y en aproximadamente un 80% luego de 14 días de dosis diaria. La supresión del estradiol sérico se mantuvo hasta 6 días posteriores a la suspensión de la dosis diaria de anastrozol 1 mg.

El efecto de anastrozol en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzada o en estadios iniciales no ha sido estudiado. Debido a que la aromatización de los andrógenos adrenales no es una fuente significativa de estradiol en la mujer premenopáusica, no se esperaría que anastrozol baje los niveles de estradiol en mujeres premenopáusicas.

Efecto sobre los corticosteroides

En ensayos clínicos con dosis diarias múltiples, con 3, 5 y 10 mg, la selectividad de anastrozol fue evaluada examinando los efectos sobre la síntesis de corticosteroides. Para todas las dosis, anastrozol no afectó la secreción de cortisol o aldosterona en el nivel basal o en respuesta a la ACTH. No es necesaria terapia reemplazo con glucocorticoide o mineralocorticoide cuando se administra anastrozol.

Otros efectos endócrinos

En ensayos clínicos con dosis diarias múltiples de 5 y 10 mg, se midió la hormona estimulante de la tiroides TSH; no hubo incremento en la TSH durante la administración de anastrozol. Anastrozol no posee actividad progestogénica, androgénica o estrogénica en animales, pero altera los niveles circulantes de progesterona, andrógenos y estrógenos.

FARMACOCINÉTICA

-Absorción: La inhibición de la actividad aromatasa se debe principalmente al anastrozol, la droga madre. La absorción de anastrozol es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas ocurren típicamente dentro de las 2 horas de dosificación bajo condiciones de ayuno. Los estudios con droga



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



radiomarcada han demostrado que el anastrozol administrado oralmente se absorbe bien dentro de la circulación sistemática. Los alimentos disminuyen la tasa pero no la cantidad general de la absorción de anastrozol. La $C_{m\acute{a}x}$ media de anastrozol disminuyó en un 16% y el $T_{m\acute{a}x}$ media se retrasó de 2 a 5 horas cuando anastrozol fue administrado 30 minutos posteriores a los alimentos. La farmacocinética de anastrozol es lineal durante el rango de dosis de 1 a 20 mg, y no se modificó con dosis repetidas. Las farmacocinéticas de anastrozol fueron similares en pacientes con voluntarios sanos.

-Distribución:

Los niveles plasmáticos en el estado estacionario son aproximadamente 3 a 4 veces más altos que los niveles observados luego de una dosis única de anastrozol. Las concentraciones plasmáticas se aproximan a los niveles en el estado estacionario al día 7 de una dosis diaria única. Anastrozol se une en un 40% a las proteínas plasmáticas en el rango terapéutico.

-Metabolismo y excreción:

El metabolismo de anastrozol ocurre por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación. Se identificaron 3 metabolitos de anastrozol (triazol, un conjugado glucurónico de hidroxianastrozol, y un conjugado glucurónico de anastrozol) en plasma humana y orina. El metabolito circulante principal de anastrozol, triazol, no tiene actividad farmacológica.

Anastrozol inhibe las reacciones catalizadas por los citocromos P450 1A2, 2C8/9 y 3A4 *in vitro* con valores de K_i que fueron aproximadamente 30 veces más altos que los valores de $C_{m\acute{a}x}$ medios en el estado estacionario observados luego de una dosis diaria de 1 mg. Anastrozol no tuvo efecto inhibitorio sobre las reacciones catalizadas por los citocromos P450 2A6 ó 2D6 *in vitro*. La administración de dosis simple de 30 mg/kg o múltiple de 10 mg/kg de anastrozol a voluntarios sanos no tuvo efecto sobre el clearance de antipirina o recuperación urinaria de metabolitos de antipirina.

-Excreción: El 85% del anastrozol radiomarcado fue recuperado en heces y orina. El metabolismo hepático implica aproximadamente el 85% de la eliminación de anastrozol. La eliminación renal implica aproximadamente el 10% del clearance total. La semivida de eliminación media de anastrozol es de 50 horas.

Efectos del género y la edad

La farmacocinética de anastrozol ha sido investigada en mujeres posmenopáusicas voluntarios y en pacientes con cáncer de mama. No se observó efecto relacionado con la edad a lo largo del rango <50 años a > 80 años de edad.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

8


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



Efecto de la raza

Los niveles de estradiol y sulfato de estrona séricos fueron similares entre las mujeres japonesas y caucásicas que recibieron 1 mg de anastrozol diaria durante 16 días. Las concentraciones plasmáticas mínimas en el estado estacionario promedio de anastrozol en mujeres caucásicas y japonesas fueron del 25,7 y 30,4 ng/ml respectivamente.

Efecto de la insuficiencia renal

La farmacocinética de anastrozol ha sido investigada en sujetos con insuficiencia renal. El clearance renal de anastrozol disminuyó proporcionalmente con el clearance de creatinina y fue de aproximadamente un 50% más bajo en voluntarios con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) comparado a los controles. El clearance total se redujo solamente en un 10%. No se necesita ajuste de dosis para la insuficiencia renal.

Efecto de la insuficiencia hepática

La farmacocinética de anastrozol ha sido investigada en sujetos con cirrosis hepática relacionada con abuso de alcohol. El clearance oral aparente (Cl/F) de anastrozol fue de aproximadamente 30% menor en sujetos con cirrosis hepática estable que en los sujetos control con función hepática normal. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas todavía mantenían el rango de valores observados en sujetos normales. El efecto de la insuficiencia hepática grave no fue estudiado. No es necesario ajuste de dosis para cirrosis hepática estable.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

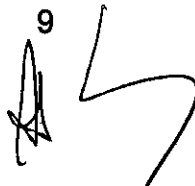
Dosis recomendada

La dosis de anastrozol es un comprimido recubierto administrado una vez al día. Para pacientes con cáncer de mama, anastrozol debe ser continuado hasta la progresión del tumor. Anastrozol puede ser ingerido con o sin alimentos.

Para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios temprano en mujeres posmenopáusicas, se desconoce cuál es la duración óptima de la terapia. En el ensayo clínico ATAC, anastrozol fue administrado durante 5 años.

No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal o para pacientes ancianas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

9



LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomiendan cambios en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Anastrozol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Las reacciones observadas incluyen anafilaxia, angioedema y urticaria.

-Embarazo y mujeres premenopáusicas

Anastrozol puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas y no ofrece beneficio clínico a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama. Anastrozol está contraindicado en mujeres que quieren quedar embarazadas o están embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que usen anastrozol. Si anastrozol se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma la droga, la paciente debe ser advertida del potencial peligro para el feto o riesgo potencial de pérdida del embarazo.

ADVERTENCIAS

Eventos cardiovasculares isquémicos

En mujeres con enfermedad cardíaca isquémica preexistente, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos con anastrozol en el ensayo clínico ATAC (17% de los pacientes con anastrozol y el 10% de pacientes con tamoxifeno). Se debe considerar el riesgo y beneficio de la terapia con anastrozol en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica.

Efectos óseos

Los resultados del subestudio sobre hueso del ensayo clínico ATAC a 12 y 24 meses demostraron que los pacientes que recibieron anastrozol tuvieron una disminución media en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y la cadera comparado con el nivel basal. Los pacientes que reciben tamoxifeno tuvieron un aumento medio tanto en la densidad mineral ósea de la columna lumbar como en la cadera total comparado con el nivel basal.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

10


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



Colesterol

Durante el ensayo clínico ATAC, se reportó que más pacientes que recibieron anastrozol tuvieron alto colesterol sérico comparado con los pacientes que recibieron tamoxifeno (9% versus 3,5%, respectivamente).

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Tamoxifeno: La coadministración de anastrozol y tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama redujeron las concentraciones plasmáticas de anastrozol en un 27%. Sin embargo, la coadministración de anastrozol y tamoxifeno no afecta la farmacocinética de tamoxifeno o su metabolito N-desmetiltamoxifeno. Al seguimiento medio de 33 meses, la combinación de anastrozol y tamoxifeno no demostraron ningún beneficio en la eficacia comparado con tamoxifeno administrado en todos los pacientes además de la subpoblación receptor hormona positivo. Este grupo de tratamiento se discontinuó del ensayo clínico. En base a los resultados clínicos y farmacocinéticos del ensayo clínico ATAC, tamoxifeno no debe administrarse con anastrozol.

-Estrógenos: Las terapias que contengan estrógenos no deben ser usados con anastrozol ya que pueden disminuir su acción farmacológica.

-Warfarina: En un estudio realizado en 16 voluntarios hombres, anastrozol no alteró la exposición (medido por la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC) y la actividad anticoagulante (medida como tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, y el tiempo de protrombina) de tanto R- como S- warfarina.

-Citocromo P450

En base a los resultados *in vitro* e *in vivo*, es poco probable que la coadministración de anastrozol 1 mg afecte a otras drogas como resultado de la inhibición del citocromo P450.

Toxicidad, Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Toxicidad reproductiva: Luego de la administración oral de 0,1 mg/kg en ratas y conejos (aproximadamente 1 y 19,9 veces la dosis humana recomendada, respectivamente expresado como mg/m^2) se encontró anastrozol que atravesó la placenta. Los estudios tanto en ratas y conejos a dosis iguales a o mayores que 0,1 y 0,02 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 1 y 1/3 respectivamente, la dosis humana recomendada expresada en mg/m^2),


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

11


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



administrada durante el período de organogénesis exhibió que anastrozol aumentó la pérdida de embarazos (aumento en la pérdida de pre y /o postimplantación, aumento de resorción, y disminución del número de fetos vivos); los efectos estaban relacionados con la dosis en ratas. Los pesos placentarios aumentaron significativamente en ratas a dosis de 0,1 mg/kg/día o más.

La evidencia de fototoxicidad, que incluye el desarrollo fetal retrasado (esto es, osificación incompleta y pesos corporales fetales disminuidos), se observó en ratas a las que se les administró dosis de 1 mg/kg/día (que producen $C_{máx ss}$ y $AUC_{0-24 hs}$ de anastrozol plasmático que fueron 19 veces y 9 veces mayores que los respectivos valores hallados en voluntarias posmenopáusicas a la dosis recomendada). No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas a las que se les administró dosis de hasta 1 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la dosis humana recomendada expresada en mg/m^2); no hubo evidencia de teratogenicidad en conejos a los que se les administró 0,2 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la dosis humana recomendada expresada en mg/m^2)

Carcinogénesis: Un estudio convencional de carcinogénesis en ratas a dosis de 1,0 hasta 25 mg/kg/día (aproximadamente 10 a 243 veces la dosis humana recomendada máxima diaria expresada en mg/m^2) administrado por administración oral nasogástrica hasta 2 años reveló un aumento en la incidencia de adenoma y carcinoma hepatocelular y pólipos estromales uterinos en hembras y adenoma tiroide en machos a la dosis alta. Un aumento relacionado con la dosis fue observado en la incidencia de hiperplasia ovárica y uterina en hembras. A 25/mg/día, los niveles de AUC_{0-24hs} en ratas fueron de 100 a 125 veces más alto que el nivel exhibido en voluntarias posmenopáusicas. A la dosis recomendada. Un estudio de carcinogénesis separado en ratones a dosis orales de 5 a 50 mg/kg/día (aproximadamente 24 a 243 veces la dosis humana recomendada máxima diaria expresa en mg/m^2) hasta 2 años produjeron un aumento en la incidencia de tumores de las células estromales, epiteliales y granulosa del ovario a todas las dosis. Un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de hiperplasia ovárica fue observado también en ratones hembras. Se considera que estos cambios ováricos son efectos específicos de la inhibición de la aromatasa en los roedores y son de importancia cuestionable para humanos. La incidencia de linfosarcoma aumentó en machos y hembras a la dosis alta. A 50 mg/kg/día los niveles de AUC plasmáticos fueron de 35 a 40 veces más altos que el nivel exhibido en voluntarias posmenopáusicas a la dosis recomendada.

Mutagénesis: Anastrozol no demostró ser mutagénico en el test *in vitro* (Ames y test bacterianos de E coli, ensayos de mutación del gen del CHO-K1) o clastogénicos tanto *in vitro* (aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) o *in vivo* (test de micronúcleo en ratas).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anelli Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

12

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



Trastornos de la fertilidad: La administración oral de anastrozol a ratas hembras (desde 2 semanas antes de la apareamiento hasta el día de preñez 7) produjo incidencia significativa de infertilidad y número reducido de preñeces viables a 1 mg/kg/día) aproximadamente 10 veces la dosis humana recomendada expresada como mg/m² y 9 veces más alta que el AUC_{0-24hs} hallado en voluntarios posmenopáusicas a la dosis recomendada). La pérdida de huevos o fetos preimplantación aumentó a dosis iguales o mayores que 0,02 mg/kg/día (aproximadamente 1/5 de la dosis humana recomendada expresada en mg/m²). La recuperación de la fertilidad fue observada luego de un período sin dosis de 5 semanas que siguió a 3 semanas de dosis. Se desconoce si estos efectos observados en ratas hembras son indicativos de deterioro de la fertilidad en humanos.

Estudios de múltiples dosis en ratas a las que se les administró anastrozol durante 6 meses a dosis iguales o mayores que 1 mg/kg/día (que produce C_{máx ss} y AUC_{0-24 hs} de anastrozol plasmático que fueron 19 y 9 veces mayores que los respectivos valores hallados en voluntarios posmenopáusicas a la dosis recomendada) produjeron hipertrofia de los ovarios y la presencia de quistes foliculares. Además, los úteros hiperplásicos fueron observados en estudios de 6 meses en perros hembras a las que se les administró dosis iguales o mayores a 1 mg/kg/día (que produjeron C_{máx} y AUC_{0-24h} de anastrozol plasmático que fueron 22 veces y 16 veces mayores que los respectivos valores hallados en mujeres posmenopáusicas a la dosis recomendada). Se desconoce si estos efectos sobre los órganos reproductores de los animales están asociados con deterioro de la fertilidad en mujeres premenopáusicas.

Embarazo

Categoría X.

Anastrozol puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas y no ofrece beneficio clínico a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama. Anastrozol está contraindicado en mujeres que están por o quieren quedar embarazadas. En estudios animales, anastrozol causó falla en el embarazo, aumentó la pérdida de la preñez y signos de desarrollo fetal retrasado. No hay estudios de anastrozol usado en mujeres embarazadas. Si se usa anastrozol durante el embarazo, o si las pacientes quedan embarazadas mientras reciben la droga, la paciente debe ser advertida del riesgo potencial al feto y el potencial riesgo de pérdida de embarazo.

En estudios de reproducción en animales, las ratas y conejas preñadas recibieron anastrozol durante la organogénesis a dosis igual o mayores que 1 (ratas) 1/3 (conejo) la dosis humana recomendada expresada en mg/m². En ambas especies, anastrozol atravesó la placenta, y hubo aumento en la pérdida de embarazos (aumento de la pérdida pre y post implantación, aumento de la resorción, y disminución del número de fetos vivos). En ratas, estos efectos fueron relacionados con la dosis y los pesos de la placenta fueron


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

13


LABORATORIOS RICHMOND
Elyra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



significativamente aumentados. La fototoxicidad, incluyendo el desarrollo fetal retrasado (por ejemplo, osificación incompleta y pesos corporales fetales deprimidos), ocurrieron en ratas a dosis de anastrozol que produjeron concentraciones plasmáticas máximas 18 veces más altas que los niveles séricos en humanos a la dosis terapéutica ($AUC_{0-24 \text{ hs}}$ 9 veces más alta). En conejos, anastrozol causó falla en el embarazo a dosis iguales o mayores que 16 veces la dosis humana recomendada expresada en mg/m^2 .

Lactancia

Se desconoce si anastrozol se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido a la tumorigenicidad mostrada por anastrozol en estudios animales, o el potencial para reacciones adversas serias en bebés lactantes, niños, se debe tomar una decisión acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de esta droga para la madre.

Empleo en pediatría

Los estudios clínicos en pacientes pediátricos incluyeron un ensayo clínico controlado contra placebo en varones púberes de edad adolescente con ginecomastia y un ensayo clínico de un solo grupo en niñas con síndrome Mc Cune-Albright y pubertad precoz progresiva. La eficacia de anastrozol en el tratamiento de la ginecomastia puberal en varones adolescentes y en el tratamiento de la pubertad precoz en niñas con Mc Cune- Albright no ha sido demostrada.

Empleo en ancianos

En los estudios 0030 y 0027 aproximadamente el 50% de las pacientes tenían 65 años o más. Los pacientes ≥ 65 años de edad habían mejorado moderadamente la repuesta al tumor y el tiempo a la progresión del tumor que en pacientes < 65 años de edad independientemente del tratamiento randomizado. En estudios 0004 y 0005 el 50% de las pacientes tenían 65 años de edad o más. Las tasas de respuesta y el tiempo de progresión fueron similares para las mayores de 65 años y las pacientes más jóvenes.

La farmacocinética de anastrozol no es afectada por la edad.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

14


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



Empleo en insuficiencia hepática

Las concentraciones plasmáticas de anastrozol en sujetos con cirrosis hepática están dentro del rango e concentraciones observados en sujetos normales a través de los ensayos clínicos. Por lo tanto, tampoco es necesario ajuste de dosis en pacientes con cirrosis hepática estable. Anastrozol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Empleo en insuficiencia renal

Ya que sólo el 10% del anastrozol es excretado inalterado en la orina, la insuficiencia renal no influye en el clearance corporal total. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves con anastrozol que ocurrieron en menos de 1 en 10.000 pacientes son: 1) reacciones de piel como lesiones, úlceras o blisters; 2) reacciones alérgicas con hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta: esto puede causar dificultad en la deglución y/o respiración; y 3) cambios en los test sanguíneos de la función hepática, incluyendo la inflamación del hígado con síntomas que pueden incluir una sensación generalizada de no sentirse bien, con o sin ictericia, dolor hepático o hinchazón hepática.

Las reacciones adversas frecuentes (que ocurren con una incidencia de > 10 %) en mujeres que toman anastrozol incluyeron: sofocones, astenia, artritis, dolor, artralgia, faringitis, hipertensión, depresión, náusea y vómitos, rash, osteoporosis, fracturas, dolor de espalda, insomnio, dolor, cefalea, dolor óseo, edema periférico, aumento de la tos, disnea, faringitis y linfadema.

En el ensayo clínico ATAC, la reacción adversa reportada más frecuente (>0,1%) que llevó a la discontinuación de la terapia para ambos grupos de tratamiento fueron los sofocones, aunque algunas pacientes discontinuaron la terapia como resultado de los sofocones en el grupo de anastrozol.

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones amplias y variadas, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser directamente comparadas con las frecuencias en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anall Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

15


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



Experiencia obtenida de los ensayos clínicos

Como terapia adyuvante

Los datos de reacciones adversas para terapia adyuvante están basadas en el ensayo clínico ATAC. La duración media del tratamiento adyuvante para evaluación de seguridad fue de 59,8 meses y 59,6 meses para los pacientes que recibieron anastrozol 1 mg y tamoxifeno 20 mg respectivamente.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de al menos 5 % en cualquiera de los tratamientos, durante el tratamiento, o dentro de los 14 días de la finalización del tratamiento, se presentan en Tabla 1.

Tabla 1- Reacciones adversas que ocurren con una incidencia de al menos 5 % en cualquier de los tratamientos, durante el tratamiento, o dentro de los 14 días de la finalización del tratamiento, en el ensayo clínico ATAC*

Sistema corporal y reacciones adversas por terminología COSTART **	Anastrozol 1 mg (N***=3092)	Tamoxifeno 20 mg (N***=3094)
Cuerpo como un todo		
Astenia	575(19)	544(18)
Dolor	533(17)	485(16)
Dolor de espalda	321(10)	309(10)
Cefalea	314(10)	249(8)
Dolor abdominal	271(9)	276(9)
Infección	285(9)	276(9)
Lesión accidental	311(10)	303(10)
Síndrome febril	175(6)	195(6)
Dolor espalda	200(7)	150(5)
Neoplasma	162(5)	144(5)
Quiste	138(5)	162(5)
Cardiovascular		
Vasodilatación	1104(36)	1264(41)
Hiperventilación	402(13)	349(11)
Digestivo		
Náusea	343(11)	335(11)
Constipación	249(8)	252(8)
Diarrea	265(9)	216(7)
Dispepsia	206(7)	169(6)
Trastornos gastrointestinales	210(7)	158(5)
Hematológicos y linfáticos		
Linfadema	304(10)	341(11)
Anemia	113(4)	159(5)
Metabólicos y nutricionales		
Edema periférico	311(10)	343(11)
Aumento de peso	285(9)	274(9)



7 1 9 6

PURICAP

Laboratorios
RICHMOND

Hipercolesterolemia	278(9)	108(3,5)
Musculoesquelético		
Artritis	512(17)	445(14)
Artralgia	467(15)	344(11)
Osteoporosis	325(11)	226(7)
Fractura	315(10)	209(7)
Dolor de hueso	201(7)	185(6)
Artrosis	207(7)	156(5)
Trastorno en las articulaciones	184(6)	160(5)
Mialgia	179(6)	160(5)
Sistema nervioso		
Depresión	413(13)	382(12)
Insomnio	309(10)	281(9)
Mareos	236(8)	234(8)
Ansiedad	195(6)	180(6)
Parestesia	215(7)	145(5)
Respiratorios		
Faringitis	443(14)	422(14)
Aumento de la tos	261(8)	287(9)
Disnea	234(8)	237(8)
Sinusitis	184(6)	159(5)
Bronquitis	167(5)	153(5)
Piel y apéndices		
Rash	333(11)	387(13)
Sudoración	145(5)	177(6)
Sensaciones especiales		
Cataratas específicas	182(6)	213(7)
Urogenital		
Leucorrea	86(3)	286(9)
Infección del tracto urinario	244(8)	313(10)
Dolor en los pechos	251(8)	169(6)
Neoplasma de pechos	164(5)	313(10)
Vulvovaginitis	194(6)	139(5)
Hemorragia vaginal	122(4)	180(5)
Vaginitis	125(4)	158(5)

* El grupo de combinación se discontinuó debido a falta de eficacia a los 33 meses del seguimiento

** Terminología de reacciones adversas según COSTART

*** Número de pacientes que recibieron el tratamiento

****Hemorragia vaginal sin diagnóstico posterior

Ciertas reacciones adversas y combinación de reacciones adversas fueron especificadas prospectivamente para análisis, basados en las propiedades farmacológicas conocidas y los perfiles de efectos adversos de las dos drogas (Tabla 2)



Laboratorios
RICHMOND

PURICAP



Tabla 2-Número de pacientes con reacciones adversas preespecíficas en el ensayos clínico ATAC*

	Anastrozol N= 3092 (%)	Tamoxifeno N=3094 (%)	Cocientes de probabilidades	IC 95%
Sofocones	1104(36)	1264(41)	0,80	0,73-0,89
Eventos músculoesqueléticos**	1100(36)	911(29)	1,32	1,19-1,47
Fatiga/astenia	575(19)	544(18)	1,07	0,94-1,22
Trastornos del humor	597(19)	554(18)	1,10	0,97-1,25
Náuseas y vómitos	393(13)	384(12)	1,03	0,88-1,19
Fracturas en general	315(10)	209(7)	1,57	1,30-1,88
Fracturas de columna, cadera o muñeca	133(4)	91(3)	1,48	1,13-1,95
Fracturas de Colles/muñeca	67(2)	50(2)		
Fracturas de columna	43(1)	22(1)		
Fracturas de cadera	28(1)	26(1)		
Cataratas	182(6)	213(7)	0,85	0,69-1,04
Hemorragia vaginal	167(5)	317(10)	0,50	0,41-0,61
Enfermedad cardiovascular isquémica	127(4)	104(3)	1,23	0,95-1,60
Flujo vaginal	109(4)	408(13)	0,24	0,19-0,30
Eventos tromboembólicos venosos	87(3)	140(5)	0,61	0,47-0,80
Eventos tromboembólicos venosos profundos	48(2)	74(2)	0,64	0,45-0,93
Eventos cerebrovascular isquémico	62(2)	88(3)	0,70	0,50-0,97
Cáncer endometrial***	4(0,2)	13(0,6)	0,31	0,10-0,94

* Pacientes con eventos múltiples en la misma categoría se cuentan solamente una vez en esa categoría

** Se refiere a síntomas de articulaciones, incluyendo trastorno en las articulaciones, artritis, artrosis y artralgia

*** Porcentajes calculados basados en el número de pacientes con un útero intacto en la línea basal.

Eventos cardiovasculares isquémicos

Entre los grupos de tratamiento de la población general de 6.186 pacientes, no hubo diferencia estadística en los eventos cardiovasculares isquémicos (4% anastrozol vs 3% tamoxifeno).

En la población general, la angina de pecho se informó en 71/3092 (2,3%) de los pacientes en el grupo de anastrozol y 51/3094 (1,6%) en el grupo tamoxifeno; infarto de miocardio fue informado en 37/3092 (1,2%) pacientes en el grupo de anastrozol y 34/3094 (1,1%) pacientes en el grupo tamoxifeno.

Hallazgos de densidad mineral ósea

Los resultados del subestudio óseo del ensayo clínico ATAC a 12 y 24 meses demostraron que los pacientes que recibieron anastrozol tenían una disminución media tanto en la columna lumbar y la densidad mineral ósea de la



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



cadera total comparada con el nivel basal. Los pacientes que recibieron tamoxifeno tuvieron un aumento medio tanto en la columna lumbar y en la densidad mineral ósea de la cadera comparada con el nivel basal.

Debido a que anastrozol baja los niveles de estrógeno circulantes puede causar una reducción en la densidad mineral ósea.

Un ensayo postmarketing evaluó los efectos combinados de anastrozol y el bifosfonato risedronato acerca de los cambios desde el nivel basal en la densidad mineral ósea y los marcadores de resorción ósea y la formación en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano positivo al receptor hormonal. Todos los pacientes recibieron calcio y vitamina D como suplementos. A los 12 meses, las reducciones pequeñas en la densidad mineral ósea de la columna lumbar se observaron en pacientes que no recibieron bifosfonatos. El tratamiento con bifosfonato preservó la densidad ósea en la mayoría de los pacientes con riesgo de fracturas.

Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano a las que se pretende tratar con anastrozol deben tener su estado óseo controlado de acuerdo a las guías de tratamiento ya disponibles para mujeres posmenopáusicas en riesgo de fractura similar.

Colesterol

Durante el ensayo clínico ATAC, más pacientes que recibieron anastrozol informaron tener un elevado colesterol sérico comparado con los pacientes que recibieron tamoxifeno (95% versus 3,5% respectivamente).

Un ensayo clínico postmarketing también evaluaron cualquier efecto potencial de anastrozol sobre el perfil lipídico. En la población de análisis principal para lípidos (anastrozol solo) no hubo cambios clínicamente significativo en LDL_C desde el nivel basar a 12 meses y HDL-C desde el nivel basal hasta los 12 meses.

En la población secundaria para lípidos (anastrozol+risedronato) tampoco hubo cambios significativos en LDL-C y HDL-C desde el nivel basal hasta los 12 meses.

En ambas poblaciones para lípidos, no hubo diferencia clínicamente significativa en el colesterol total (CT) o en los triglicéridos séricos (TG) a los 12 meses comparado con el nivel basal.

En este ensayo, el tratamiento durante 12 meses con anastrozol solo tuvo un efecto neutral sobre el perfil lipídico.

El ensayo clínico provee evidencia de que las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano a las que se pretende tratar con anastrozol deben



7196

PURICAP



Laboratorios
RICHMOND

ser controladas usando las guías sobre colesterol para el manejo basados en el riesgo cardiovascular de los pacientes individuales con elevaciones de LDL.

Otras reacciones adversas

Las pacientes que recibieron anastrozol tuvieron un aumento en los trastornos de las articulaciones (que incluyeron artritis, artrosis y artralgia) comparadas con las pacientes que recibieron tamoxifeno. Las pacientes que recibieron anastrozol tuvieron un aumento en la incidencia de todas las fracturas (especialmente fracturas de la columna, cadera y muñeca) [315 (10%)] comparados con las pacientes que recibieron tamoxifenos [209(7%)].

Las pacientes que recibieron anastrozol tuvieron una incidencia más alta de síndrome del túnel carpiano [78 (2,5%)] comparado con los pacientes que recibieron tamoxifeno [22% (0,7%)].

La hemorragia vaginal ocurrió más frecuentemente en las pacientes tratadas con tamoxifeno versus las pacientes tratadas con anastrozol 317(10%) versus 167(5%), respectivamente.

Las pacientes que recibieron anastrozol tuvieron una incidencia baja de sofocones, hemorragia vaginal, flujo vaginal, cáncer endometrial, eventos tromboembólicos venosos y eventos cerebrovasculares isquémicos comparados con las pacientes que recibieron tamoxifeno.

Terapia de primera línea

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de al menos 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de los ensayos clínicos 0030 y 0027 durante o dentro de las 2 semanas del fin del tratamiento se exhiben en la Tabla 3.

Tabla 3- Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de al menos 5% en los ensayos clínicos 0030 y 0027.

Reacción adversa por Sistema corporal	Número de sujetos (%)	
	Anastrozol (N=506)	Tamoxifeno (N=511)
Cuerpo entero		
Astenia	83(16)	81(16)
Dolor	70(14)	73(14)
Dolor de espalda	60(12)	68(13)
Cefalea	47(9)	40(8)

20

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

Dolor abdominal	40(8)	38(7)
Dolor de pecho	37(7)	37(7)
Síndrome febril	35(7)	30(6)
Dolor pélvico	23(5)	30(6)
Cardiovascular		
Vasodilatación	128(25)	106(21)
Hipertensión	25(5)	36(7)
Digestivo		
Nausea	94(19)	106(21)
Constipación	47(9)	66(13)
Diarrea	40(8)	33(6)
Vómitos	38(8)	36(7)
Anorexia	26(5)	46(9)
Metabólico y nutricionales		
Edema periférico	51(10)	41(8)
Músculoesquelético		
Dolor óseo	54(11)	52(10)
Nervioso		
Mareo	30(6)	22(4)
Insomnio	30(6)	38(7)
Depresión	12(5)	32(6)
Hipertonía	16(3)	26(5)
Respiratorio		
Aumento de la tos	55(11)	52(10)
Disnea	51(10)	47(9)
Faringitis	49(10)	68(13)
Piel y apéndice		
Rash	38(8)	34(8)
Urogenital		
Leucorrea	9(2)	31(6)

* Un paciente puede haber tenido más de un evento adverso.

Las experiencias adversas menos frecuentes informadas en pacientes que recibieron anastrozol 1 mg en cualquiera de los ensayos clínicos 0030 o 0027 fueron similares a aquellos reportados para terapia de segunda línea.

En base a los resultados de la terapia de segunda línea y el perfil de seguridad establecida de tamoxifeno, la incidencia de 9 categorías de eventos adversos preespecificados potencial y causalmente relacionados con uno o ambas de las terapias debido a su farmacología fueron analizadas estadísticamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamientos.



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



Tabla 4-Número de pacientes con reacciones adversas preespecíficas en los ensayos clínicos 0030 y 0027

Reacción adversa*	Número (n) y porcentaje de pacientes	
	Anastrozol 1 mg (n=506) n(%)	Tamoxifeno 20 mg (n=511) n(%)
Depresión	23(5)	32(6)
Exacerbación de tumor	15(3)	18(4)
Enfermedad trombo embolica	18(4)	33(6)
Venosa**	5	15
Coronario y cerebral***	13	19
Trastornos gastrointestinales	170(34)	196(38)
Sofocoes	134(26)	118(23)
Sequedad vaginal	9(2)	3(1)
Letargo	6(1)	15(3)
Hemorragia vaginal	5(1)	11(2)
Aumento de peso	11(2)	8(2)

* Un paciente puede haber tenido más de un efecto adverso

** Incluye embolia pulmonar, tromboflebitis, trombosis venosa retinal

*** Incluye infarto de miocardio, isquemia miocárdica, angina de pecho, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral e infarto cerebral.

Terapia de segunda línea

Anastrozol fue tolerado en dos ensayos clínicos controlados (ensayo clínicos 0004 y 0005) con menos del 3,3% de los pacientes tratados con anastrozol y el 4,0% de los pacientes tratados con megestrol acetato, retirándolo debido a reacciones adversas.

La reacción adversa más frecuente con anastrozol respecto de megestrol acetato fue la diarrea. Las reacciones adversas informadas en más del 5% de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en estos dos ensayos clínicos controlados, independientemente de la causalidad, se presentan en la tabla siguiente

Tabla 5-Número y porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los ensayos clínicos 0004 y 0005.

Reacción adversas *	Anastrozol 1 mg (n=262)		Anastrozol 10 mg (n=246)		Megestrol acetato 160 mg (n=253)	
	N	%	N	%	N	%
Astenia	42	(16)	33	(13)	47	(19)
Náuseas	41	(16)	48	(20)	28	(11)
Cefalea	34	(13)	44	(18)	24	(9)



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



Sofococones	32	(12)	29	(11)	21	(8)
Dolores	28	(11)	38	(15)	29	(21)
Dolor de espalda	28	(11)	26	(11)	19	(6)
Disnea	24	(9)	27	(11)	53	(8)
Vómitos	24	(9)	26	(11)	16	(6)
Aumento de la tos	22	(8)	18	(7)	19	(8)
Diarrea	22	(8)	18	(7)	7	(83)
Constipación	18	(7)	18	(7)	21	(8)
Dolor abdominal	18	(7)	14	(6)	18	(7)
Anorexia	18	(7)	19	(8)	11	(4)
Dolor óseo	17	(6)	26	(12)	19	(8)
Faringitis	16	(6)	23	(9)	15	(6)
Mareo	16	(6)	12	(5)	15	(6)
Rash	15	(6)	15	(6)	19	(8)
Sequedad de boca	15	(6)	11	(4)	13	(6)
Edema periférico	14	(5)	21	(9)	28	(11)
Dolor pélvico	14	(5)	17	(7)	13	(5)
Depresión	14	(5)	6	(2)	5	(2)
Dolor de pecho	13	(5)	18	(7)	13	(5)
Parestesia	12	(5)	15	(6)	9	(4)
Hemorragia vaginal	6	(2)	4	(2)	13	(5)
Aumento de peso	4	(2)	9	(4)	30	(12)
Sudoración	4	(2)	3	(1)	16	(6)
Aumento de apetito	0	(0)	1	(0)	13	(5)

* Un paciente puede haber tenido más de una reacción adversa

Otras reacciones adversas menos frecuentes (2% a 5%) informadas en pacientes que recibieron anastrozol 1 mg tanto en ensayo clínico 0004 y ensayo clínico 0005 se enumeran abajo. Estas experiencias adversas se enumeran por sistema corporal y en orden de frecuencia decreciente dentro de cada sistema de órganos independientemente de la causalidad evaluada.

-Cuerpo como un todo: Síndrome febril, fiebre, dolor de cuello, malestar, daño accidental, infección.

-Cardiovascular: Hipertensión, tromboflebitis.

-Hepático: Aumento de gamma GT, SGOT y SGPT.

-Hematológico: Anemia, leucopenia.

-Metabólico y nutricional: Aumento de la fosfatasa alcalina; pérdida de peso.

Los niveles de colesterol total séricos medios aumentaron en un 0,5 mmol/l entre las pacientes que recibieron anastrozol. Los aumentos en el LDL colesterol exhibieron que también contribuían a estos cambios.



Laboratorios
RICHMOND

7 1 9 6

PURICAP



-Músculoesqueléticos: Mialgia, artralgia, fractura patológica.

-Nervioso: Somnolencia, confusión, insomnio, ansiedad, nerviosismo.

-Respiratorio: Sinusitis, bronquitis, rinitis.

-Piel y apéndice: Debilitamiento del cabello (alopecia), prurito.

-Urogenital: Infección en el tracto urinario, dolor de mamas.

Las incidencias de los siguientes grupos de reacciones adversas potencial y causalmente relacionados con una o ambas de las terapias debido a su farmacología, se analizaron estadísticamente: aumento de peso, edema, enfermedad tromboembólica, enfermedad, trastornos gastrointestinales, sofocones, y sequedad vaginal. Los seis grupos, y sus reacciones adversas descritas en estos grupos, se definieron prospectivamente. Los resultados se muestran en la tabla de abajo

Tabla 6-Número (n) y porcentaje de pacientes con reacciones adversas preespecificas en los ensayos clínicos 0004 y 0005

Grupo de eventos adversos	Anastrozol 1 mg (N=262)		Anastrozol 10 mg (N=246)		Megestrol acetato 160 mg (N=253)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Trastornos gastrointestinales	77	(29)	81	(33)	54	(21)
Sofocones	33	(13)	29	(12)	35	(14)
Edema	19	(7)	28	(11)	35	(14)
Enfermedad tromboembólica	9	(3)	4	(2)	12	(5)
Sequedad vaginal	5	(2)	3	(1)	2	(1)
Aumento de peso	4	(2)	10	(4)	30	(12)

Experiencia postmarketing

Los eventos hepato biliares reportados incluyen aumentos en la fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa ($\geq 1\%$ y $< 10\%$) y aumentos de gamma-GT, bilirrubina y hepatitis ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) en pacientes que reciben anastrozol.

Anastrozol puede estar asociado también con rash incluyendo casos de trastornos mucoso cutáneos como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

24

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

7196

PURICAP



Han sido informados también casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, urticaria y anafilaxia en pacientes que recibieron anastrozol.

En pacientes que recibieron anastrozol, también ha sido reportado dedo en gatillo (>0,1% y < 1%).

SOBREDOSIFICACIÓN

Se realizaron ensayos clínicos con anastrozol hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios hombres sanos y hasta 10 mg diarios administrados a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis simple de anastrozol que genere síntomas riesgosos para la vida. No hay antídoto específico para la sobredosificación y el tratamiento debe ser sintomático. En el manejo de una sobredosis, se debe considerar que el paciente puede estar bajo politerapia. Se puede inducir el vómito si el paciente está alerta. La diálisis puede ser útil debido a que anastrozol no tiene alta unión a proteína. Se indican también medidas de soporte, incluyendo el monitoreo de signos vitales y observación estrecha del paciente.

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.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 20, 28, 30, 40, 50, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en ambiente seco desde 15° a 30° C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441

25


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
ApoDERADA

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACIÓN**

CERTIFICADO N° 50.304

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital Federal
(C1427CIU)**

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Vicrofer S.R.L.
Craveri S.A.I.C
Argenpack S.A.
Blipack S.A.**

Fecha de última revisión:/...../.....