



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5803**

BUENOS AIRES, 02 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011263-12-3 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 para el producto ARIMIDEX / ANASTROZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,0 mg, autorizado por el Certificado N° 45.738.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 173 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5803**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 48 a 83, desglosando de fojas 48 a 59, para la Especialidad Medicinal denominada ARIMIDEX / ANASTROZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1,0 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, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011263-12-3

DISPOSICIÓN N° **5803**

nc

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

Handwritten marks and initials in the bottom left corner.

**PROYECTO DE PROSPECTO****ARIMIDEX®  
ANASTROZOL**

Comprimidos recubiertos

Industria Norteamericana

Venta bajo receta archivada

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

**COMPOSICION**

*Cada comprimido recubierto contiene:*

Anastrozol 1,0 mg Excipientes: Lactosa; Povidona; Amiloglicolato de sodio; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Macrogol 300; Dióxido de titanio c.s.

**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

CLAUDIA EDUINO MAGNASSO  
COORDINADORA TÉCNICA  
AstraZeneca S.A.

107



ensayos fueron el tiempo a la progresión del tumor, la tasa de respuesta objetiva al tumor y la seguridad.

Para los criterios de valoración primarios, el estudio 1033IL/0030 demostró que **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> y tamoxifeno respectivamente, p=0,006); las tasas de respuesta objetiva del tumor fueron similares para **ARIMIDEX**<sup>®</sup> y tamoxifeno. El estudio 1033IL/0027 demostró que **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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 sobrevida global.

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

**ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 sobrevida. 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**<sup>®</sup> probó ser estadísticamente superior al tamoxifeno en la sobrevida libre de enfermedad. Se observó una mayor magnitud de beneficios para la sobrevida libre de enfermedad a favor de **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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	
	<i>Arimidex</i> (N=3125)	<i>Tamoxifeno</i> (N=3116)	<i>Arimidex</i> (N=2618)	<i>Tamoxifeno</i> (N=2598)
<i>Sobrevida libre de enfermedad</i> <sup>a</sup>	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	
<i>Sobrevida libre de enfermedad a distancia</i> <sup>b</sup>	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	
<i>Tiempo hasta la recurrencia</i> <sup>c</sup>	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	

157

CLAUDIA DOMINGO MAGNANCO  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 FOLIO N° 12081  
 AstraZeneca S.A.



Tiempo hasta la recurrencia a distancia <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	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	

<sup>a</sup> 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).

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> El tiempo hasta la recurrencia a distante se define como el primer evento de recurrencia distante o muerte debido al cáncer de mama.

<sup>e</sup> Número (%) de pacientes fallecidas.

La combinación de **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> en relación a tamoxifeno demostró ser consistente con los análisis anteriores.

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

En un ensayo de fase III (Grupo de Estudio Austríaco de Cáncer de Mama y Colorrectal [ABCSG] 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**<sup>®</sup> 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 ABCSG 8 y resumen de resultados**

Criterios de valoración de eficacia	Número de eventos (frecuencia)	
	Arimidex (N=1297)	Tamoxifeno (N=1282)
<b>Sobrevida libre de enfermedad</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Razón de riesgo	0,67	
IC 95% bilateral	0,49 a 0,92	
Valor p	0,014	
<b>Tiempo a cualquier recurrencia</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Razón de riesgo	0,53	
IC 95% bilateral	0,35 a 0,79	
Valor p	0,002	
<b>Tiempo a la recurrencia a distancia</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Razón de riesgo	0,52	
IC 95% bilateral	0,31 a 0,88	
Valor p	0,015	

104

CLAUDIA PINHO MAGNASSO  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 N.º 1.261  
 AstraZeneca S.A.



<b>Cáncer de mama contralateral nuevo</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Razón de probabilidades	0,46	
IC 95% bilateral	0,19 a 1,13	
Valor p	0,090	
<b>Sobrevida global Supervivencia general</b>	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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> solo (N=42), las del grupo moderado fueron randomizadas a **ARIMIDEX**<sup>®</sup> más risedronato 35 mg una vez por semana (N=77) o **ARIMIDEX**<sup>®</sup> más placebo (N=77) y las del grupo de alto riesgo recibieron **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

#### Población Pediátrica

**ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> en uno o más subgrupos de población pediátrica en 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

ASA

CLAUDIA BEIND MAGNASCO  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 M.N. N° 12281  
 AstraZeneca S.A.

**ARIMIDEX**<sup>®</sup> 1 mg/día o placebo en combinación con hormona del crecimiento. Sólo 14 sujetos en tratamiento con **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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% 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**<sup>®</sup> en 28 niñas (2 a  $\leq 10$  años de edad) con el 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 cumplían 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**<sup>®</sup>. 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 menopáusicas 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, hidroxilación 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 aclaramiento 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 aclaramiento 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**<sup>®</sup> 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 aclaramiento 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.

CLAUDIA BRUNO MAGNANCO  
COORDINADORA TÉCNICA  
Astrazeneca S.A.





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.

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.

MSA

CLAUDIA EDUINO MAGNASCO  
COORDINADORA TÉCNICA  
AstraZeneca S.A.

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:

- 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.

MSA

CLAYTON BRUNO MAGNASSO  
COORDENADOR DE FARMACIA  
AstraZeneca S.A.

*Insuficiencia renal*

**ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> debe realizarse con precaución (ver Posología).

*Población Pediátrica*

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

**ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> ya que pueden disminuir su acción farmacológica (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacodinámicas).

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Embarazo*

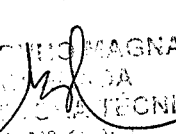
No existen datos sobre el uso de **ARIMIDEX**<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver datos de seguridad pre-clínica). **ARIMIDEX**<sup>®</sup> está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

*Lactancia*

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

*Fertilidad*

MSA

  
 CLAUDIA ROMULO MAGNASSCO  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 AstraZeneca S.A.



No se han estudiado los efectos de **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> deteriore la capacidad de las pacientes de conducir y operar maquinaria. Sin embargo, se ha informado astenia y somnolencia con el uso de **ARIMIDEX**<sup>®</sup> 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**

<b>Reacciones Adversas por Clase de Sistema Orgánico y frecuencia</b>		
Trastornos del Metabolismo y nutrición	Frecuente	Anorexia Hipercolesterolemia
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
	Poco frecuente	Dedo en gatillo

MGA

*[Handwritten signature]*  
 COORDINADOR GENERAL TÉCNICO  
 AGENCIADO C.A.



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.

MVA

CLAUDIA BRIND MAGNASSO  
 COORDINADORA TÉCNICA  
 AstraZeneca S.A.

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.

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.*

**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.**

Especialidad medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.738.

Elaborado en: Astrazeneca Inc. Newark, Delaware 19702, USA

**AstraZeneca S.A.**

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

**ARIMIDEX® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca**

Fecha de última revisión: Junio 2012 (UK CCP: PP10112021)

Disposición ANMAT Nro. ....

M54

CLAUDIA PRIMO MARIASCO  
FARMACIA  
COLLETTI FARMACIA  
1706EQL  
AstraZeneca S.A.