



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5368

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006825-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CRAVERI S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5368

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° 5368

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ANASTROZOL CRAVERI y nombre/s genérico/s ANASTRAZOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por CRAVERI S.A.I.C, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Handwritten signature and initials



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° 5368

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

9

85



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° 5368

confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo;
cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-006825-10-1

DISPOSICIÓN N°: **5368**

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **5 3 6 8**

Nombre comercial: ANASTROZOL CRAVERI

Nombre/s genérico/s: ANASTRAZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CRAVERI S.A.I.C: Teodoro Villardebo: 2839/45/55/65

Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANASTROZOL CRAVERI .

Clasificación ATC: L02BG03.

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES POST-MENOPAUSICA. NO SE HA DEMOSTRADO



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

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

SU EFICACIA EN PACIENTES CON RECEPTOR ESTROGENICO NEGATIVO A MENOS QUE HAYAN PRESENTADO UNA RESPUESTA CLINICA POSITIVA PREVIA A TAMOXIFENO. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE MUJERES POST-MENOPAUSICAS QUE PRESENTAN CANCER DE MAMA INVASIVO EN ESTADIOS INICIALES CON RECEPTOR HORMONAL POSITIVO. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE CANCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES EN MUJERES POST-MENOPAUSICAS CON RECEPTOR POSITIVO QUE HAYAN RECIBIDO TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TAMOXIFENO DURANTE UN PERIODO DE 2 A 3 AÑOS.

Concentración/es: 1 MG de ANASTROZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ANASTROZOL 1 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.6 MG, LACTOSA 47 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 24.4 MG, POLIETILENGLICOL 6000 0.3 MG, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 20 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 3 MG, OPADRY II BLANCO 3 MG.

Origen del producto: Sintético ó Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 14, 28, 30, 60, 100, 500 y 1000 Comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 30, 60, 100, 500 y 1000 Comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. (entre 15°C y 30°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5 3 6 8**


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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **5368**

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



ANASTROZOL CRAVERI

5368

PROYECTO DE PROSPECTO

ANASTROZOL CRAVERI
Anastrozol 1 mg
Comprimidos Recubiertos - Vía oral.

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto

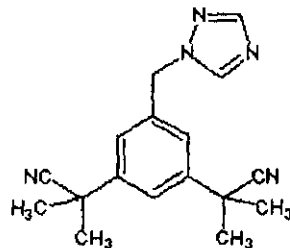
Anastrozol 1,00 mg, lactosa 47,00 mg, celulosa microcristalina 24,40 mg, almidón de maíz pregelatinizado 20,00 mg, almidón glicolato de sodio 3,00 mg, polivinipirrolidona K30 4,00 mg, estearato de Magnesio 0,60 mg, opadry A II blanco 3,00 mg, polietilenglicol 6000 0,3 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, Antiestrógeno (inhibidor no esteroideo potente y selectivo de la aromatasa).

Clasificación ATC: L02BG03

Formula estructural y molecular:



$C_{17}H_{19}N_5$

INDICACIONES

Tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres post-menopáusicas. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una respuesta clínica positiva previa a tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante de mujeres post-menopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres post-menopáusicas con receptor positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un período de 2 a 3 años.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miriacci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



ANASTROZOL CRAVERI

5 3 6 8

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de Acción: muchos tumores de mama poseen receptores estrogénicos y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por los estrógenos. En las mujeres postmenopáusicas 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.

Muchos tumores malignos de mama también contienen aromatasa, pero la importancia de los estrógenos generados por el tumor es incierta.

El tratamiento del cáncer de mama ha incluido esfuerzos por disminuir los niveles de estrógenos, por ooforectomía pre-menopáusica y por el uso de agentes antiestrogénicos y progestacionales ambos en la pre y post-menopausia, y estas intervenciones llevaron a alcanzar una disminución en la masa tumoral o a un retardo de la progresión del crecimiento tumoral en algunas mujeres.

El 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 corticoesteroides adrenales o aldosterona.

Farmacocinética: La absorción de anastrozol y la concentraciones plasmáticas máximas por lo general ocurren dentro de las dos horas de la dosificación (en ayunas).

Anastrozol se elimina lentamente con una vida media de eliminación plasmática de 40 a 50 horas. El alimento disminuye ligeramente el porcentaje pero no el grado de absorción. No se espera que el pequeño cambio en el porcentaje de absorción cause un efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio durante la dosificación de una vez al día de los comprimidos. Aproximadamente el 90 al 95 % de las concentraciones plasmáticas de Anastrozol en estado de equilibrio se obtienen después de 7 dosis diarias. No existe evidencia de dependencia de la dosis o tiempo de los parámetros de anastrozol.

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

No se ha estudiado la farmacocinética en niños.

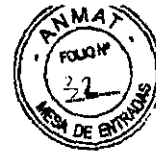
Anastrozol se une a las proteínas plasmáticas en un 40 %.

Anastrozol es extensivamente metabolizado por mujeres postmenopáusicas con menos del 10 % de la dosis excretada en orina inalterada dentro de las 72 horas de la dosificación. El metabolismo de Anastrozol ocurre por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación. Los metabolitos se excretan principalmente a través de la orina. Triazol, el metabolito principal en plasma, no inhibe a la aromatasa.

El clearance oral aparente de anastrozol en voluntarios con cirrosis hepática estable o insuficiencia renal se encontró en el rango observado en voluntarios sanos.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. S. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4960



ANASTROZOL CRAVERI

5 3 6 8

Interacciones con otras drogas: el Anastrozol inhibe las reacciones catalizadas por la citocromo P450 1A2, 2C8/9, y 3A4 in vitro, con valores K_i , los cuales fueron aproximadamente 30 veces más altos que los valores medios de la concentración máxima en el estado estable, luego de la administración de una dosis diaria de 1 mg. El Anastrozol ha demostrado no poseer un efecto inhibitorio sobre las reacciones catalizadas por la citocromo P450 2 A6 o 2 D6 in vitro. La administración de una dosis única de 30 mg/kg. O dosis múltiples de 10 mg/kg. En sujetos sanos no tuvo efectos sobre el clearance de antipirina o sobre la recuperación urinaria de los metabolitos de antipirina, es poco probable que la coadministración de 1 mg de Anastrozol con otras drogas pudiese dar como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por la citocromo P450.

La coadministración de Anastrozol y tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama reduce la concentración plasmática del Anastrozol en un 27%, comparando a la alcanzada cuando se administra Anastrozol solo, sin embargo esta coadministración no afecta la farmacocinética del tamoxifeno o del N-desmetiltamoxifeno.

Farmacodinamia

Efecto sobre el estradiol: las concentraciones séricas medias de estradiol fueron evaluadas en ensayos clínicos en los cuales se administraron dosis diarias múltiples de Anastrozol de 0,5, 1, 3, 5 y 10 mg, en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado. Se observó una supresión del estradiol sérico el cual fue observado con todas las dosis. Cuando se administran dosis de Anastrozol de 1 mg o mayores dan como resultado una supresión de la concentración sérica media de estradiol por debajo de los niveles más bajos de detección (3.7 pmol/L). La dosis diaria recomendada de Anastrozol, es de 1 mg y redujo la concentración del estradiol sérico en aproximadamente un 70%, y en aproximadamente un 80% luego de 14 días de administración de una dosis diaria. La supresión de la concentración del estradiol sérico se mantuvo durante 6 días luego de interrumpir la administración de la dosis diaria de Anastrozol.

Efecto sobre los corticoesteroides: los estudios clínicos realizados con dosis diarias de 3; 5 y 10 mg de Anastrozol, se determinó la selectividad de la droga sobre la síntesis de corticoesteroides. Todas las dosis de Anastrozol no afectaron la secreción basal de corticoesteroides, ni de aldosterona o en la respuesta a la ACTH. No es necesaria una terapia de reemplazo de glucocorticoides o mineralocorticoides cuando se administra Anastrozol.

Otros efectos endócrinos: los estudios clínicos realizados con dosis múltiples diarias de 5 y 10 mg de Anastrozol, y en los que se efectuaron determinaciones sobre la hormona estimulante tiroidea (TSH), no se observaron incrementos en los valores de TSH luego de la administración de Anastrozol. El Anastrozol no posee una actividad progestínica,

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4960



ANASTROZOL CRAVERI

5368

androgénica, o estrogénica directa en animales, pero si perturba los niveles de estrógenos, progesterona y andrógenos circulantes.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

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

Niños: no se recomienda para su uso en niños.

Insuficiencia renal: no se recomienda cambio de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática: no se recomienda cambio de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Para la enfermedad temprana, la duración recomendada del tratamiento debe ser 5 años.

CONTRAINDICACIONES

El empleo de Anastrozol 1 mg está contraindicado en:

- Mujeres pre-menopáusicas.
- Mujeres embarazadas o durante período de lactancia.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto).
- Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave.
- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

No se debe administrar anastrozol 1 mg junto con terapias que incluyan estrógeno, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica.

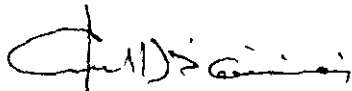
Terapia concurrente con Tamoxifeno.

ADVERTENCIAS

El Anastrozol puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. Se ha determinado que el Anastrozol cruza la barrera placentaria luego de una administración oral de 0,1 mg/kg. En ratas y conejos (aproximadamente 1 a 1.9 veces la dosis recomendada respectivamente sobre una base de mg/m²).

Ambos estudios en ratas y en conejos con dosis iguales o mayores a 0.1 y 0.02 mg/kg./día, respectivamente (aproximadamente 1 a 1/3 respectivamente de la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²), administrada durante el período de organogénesis demostró que el Anastrozol incrementó las pérdidas de embarazos (aumento de las pérdidas pre y post-implantación, aumento de la reabsorción y disminución del número de fetos vivos), estos efectos estuvieron relacionados con la dosis en ratas. Los pesos de las placentas estuvieron significativamente aumentados en ratas a la que se le administraron dosis de 0,1mg/kg./día o más.

José Luis Milone
APODERADO


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4960



ANASTROZOL CRAVERI

5 3 6 8

Se observó evidencia de fetotoxicidad, incluyendo desarrollo fetal retardado (ej. osificación incompleta, y disminución del peso fetal), fue observada en ratas a las cuales se les administraron dosis de 1 mg/kg./día (las cuales produjeron una Cmax y AUC 0-24hs que fueron 19 y 9 veces mayores que los valores más altos que los valores encontrados en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas). No se encontró evidencia de teratogenicidad en ratas a las que se les administró dosis de hasta 1.0 mg/kg./día. En conejos el Anastrozol produjo fallas en el embarazo con dosis iguales o mayores a 1.0 mg/kg./día (aproximadamente 16 veces la dosis recomendada en humanos en base de mg/m²), no hubo evidencia de teratogenicidad en conejos a los cuales se les administró una dosis de 0.2 mg/kg./día (aproximadamente 3 veces la dosis recomendada en humanos en base a mg/m²).

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Anastrozol en mujeres embarazadas. Si el Anastrozol es usado en mujeres o si la paciente que está recibiendo esta medicación comienza un embarazo deberá ser informada sobre el potencial riesgo para el feto o sobre el riesgo de una posible pérdida del embarazo.

PRECAUCIONES

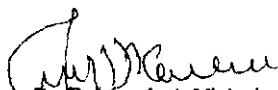
Generales: antes de comenzar el tratamiento con Anastrozol deberá excluirse la posibilidad de embarazo. Esta droga deberá administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

Exámenes de laboratorio: durante un estudio clínico las pacientes que recibieron Anastrozol mostraron un nivel más elevado del colesterol sérico comparado con las pacientes que recibieron tamoxifeno (7% vs. 3% respectivamente).

Interacciones con otras drogas: el Anastrozol inhibe in vitro las reacciones metabólicas catalizadas por las citocromos P450 1A, 2C8/9, y 3 A4 pero sólo a concentraciones relativamente elevadas. El Anastrozol no inhibe la citocromo P450 2 A6, o el P450 2D6 polimórfico en los microsomas hepáticos humanos. El Anastrozol no inhibe la farmacocinética de la antipirina. A pesar de que han sido realizados otros estudios no formales de interacción con la antipirina, basados en estos estudios in vivo e in vitro, y fundamentándose en los mismos que es poco probable que la co-administración de 1 comprimido de Anastrozol con otras drogas dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otras drogas mediado por la citocromo P450.

Un estudio de interacción con la warfarina demostró que el Anastrozol no posee un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética o sobre la actividad anticoagulante de la warfarina.


José Luis Milone
APODERADO


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



ANASTROZOL CRAVERI

5368

Los resultados clínicos y farmacocinéticos de los estudios realizados con la droga han demostrado que el Anastrozol no debe ser administrado con tamoxifeno. La co-administración de Anastrozol y tamoxifeno da como resultado una reducción en los niveles plasmáticos de Anastrozol de un 27% comparado con los niveles alcanzados cuando esta droga se administra sola.

Las terapias conteniendo estrógenos no deberán ser usadas en forma conjunta con Anastrozol ya que las mismas pueden disminuir su acción farmacológica.

Interacciones con drogas/pruebas de laboratorio: No se observaron cambios significativos en los resultados de los tests de laboratorio.

Carcinogénesis: un estudio convencional sobre carcinogénesis fue realizado en ratas a las cuales se les administraron dosis de 1.0 a 2.5 mg/kg./día (aproximadamente 10 a 243 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). Cuando se administró esta droga mediante una sonda oral durante 2 años reveló un incremento en la incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares y pólipos del estroma uterino en las hembras y adenomas tiroideos en los machos cuando se administraron altas dosis. Un efecto relacionado con un incremento de la dosis fue observado mediante un aumento en la incidencia de hiperplasia ovárica y uterina en las ratas hembras. A una dosis de 25 mg/kg./día, los niveles del AUC 0-24hs en plasma en ratas fueron 110 a 125 veces más alto que el nivel alcanzado en mujeres voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas. Un estudio separado sobre carcinogenicidad fue realizado en ratones a los que se les administraron dosis orales de 5 a 50 mg/kg./día (aproximadamente de 23 a 243 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base mg/m²) en un lapso mayor de dos años produce un incremento en la incidencia del crecimiento benigno del estroma ovárico, tumores epiteliales y de la granulosa en todos los niveles de dosis. Un efecto relacionado con la dosis fue un aumento en la incidencia de la hiperplasia ovárica el cual fue observado en las hembras. Estos cambios ováricos son considerados como específicos para los roedores de la inhibición de la aromatasa y son de una significación cuestionable para los seres humanos. La incidencia de linfosarcomas se vio incrementada en machos y hembras a altas dosis. Con dosis de 50 mg/kg./día, los niveles del AUC en plasma en ratones fueron 35 y 40 veces más altos que el nivel exhibido en las voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas.

Mutagénesis: el Anastrozol no ha demostrado ser mutagénico en los tests in vitro (Test de Ames y E.Coli, CHO-K1 test de mutación genética), o con el test clastogénico también realizado in vitro (test de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos), o in vivo pruebas de micronúcleos en ratas.


José Luis Milone
APODERADO


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



ANASTROZOL CRAVERI

5 3 6 8

Alteraciones en la fertilidad: la administración oral de Anastrozol en ratas hembras (desde las dos semanas antes del apareamiento hasta el día 7 del embarazo) produjeron una incidencia significativa de infertilidad y redujeron el número de embarazos viables cuando se administraron dosis de 1 mg/kg./día (aproximadamente 10 veces la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m² y 9 veces más alta que el AUC 0-24hs hallada en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas). La pérdida pre-implantación del huevo o del feto estuvo incrementada con dosis iguales o mayores a los 0,02mg/kg./día (aproximadamente 1/5 de la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). La recuperación de la fertilidad fue observada en la semana siguiente a la 5 semana del período de no dosificación de la medicación, la cual siguió a las 3 semanas del período de dosificación. No se conoce si estos efectos observados en las ratas hembras son indicativos o se correlacionan con las alteraciones de la fertilidad que puedan observarse en los seres humanos.

Estudios clínicos con dosis múltiples de Anastrozol realizados en ratas durante 6 meses a las cuales se les administraron dosis iguales o mayores a 1 mg/kg./día, (mostraron una C_{max} y un AUC 0-24hs plasmáticas de Anastrozol las cuales fueron 9-19 veces más altas que los valores respectivos hallados en voluntarias post-menopáusicas a las dosis recomendadas) dieron como resultado una hipertrofia de los ovarios y la presencia de quistes foliculares. Adicionalmente una hiperplasia uterina fue observada en un estudio de 6 meses de duración realizado en perras a las cuales se les administró dosis iguales o mayores a 1 mg/kg./día (las cuales produjeron una C_{max} y un AUC 0-24hs plasmáticas de Anastrozol que fueron 22 y 16 veces más altas que los valores respectivos hallados en mujeres post-menopáusicas a las dosis recomendadas). No se sabe cuales de estos efectos sobre los órganos reproductores de los animales están asociados con alteraciones de la fertilidad en las mujeres pre-menopáusicas.


Embarazo: categoría D.

Lactancia: no se sabe si esta droga es excretada por la leche materna. Debido a que algunas drogas son excretadas por la leche materna, deberán adoptarse las precauciones correspondientes cuando se administre Anastrozol en mujeres que se hallen amamantando.

Pacientes geriátricos: Alrededor del 50% de las pacientes reclutadas en dos estudios clínicos tenían una edad mayor o igual a los 65 años de edad. Las pacientes que tenían una edad >= a los 65 años de edad tuvieron una respuesta tumoral moderadamente mejor y un tiempo de progresión tumoral mayor que las pacientes con una edad <65 años, a pesar del tratamiento al cual fueran randomizadas.

En otros dos estudios clínicos el 50% de las pacientes fueron mayores de 65 años de edad. Las tasas de respuesta y el tiempo de progresión tumoral fueron similares para las pacientes

José Luis Milone
APODERADO


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



ANASTROZOL CRAVERI

5368

mayores o menores a los 65 años de edad. En un estudio clínico de adyuvancia, el 36% de las pacientes eran menores a los 60 años de edad; el 38% fueron >= 60 a <=70 años de edad; y un 27% fueron > 70 años de edad. El número de eventos por grupo de edad fue insuficiente para poder arribar a un análisis valioso de eficacia.

EFFECTOS INDESEABLES

Frecuencia	Clasificación por órgano y sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 1/10)	Trastornos vasculares	Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos generales	Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos Musculoesqueléticos del tejido conjuntivo y de los huesos	Dolor / rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos gastrointestinales	Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Debilitamiento del cabello (Alopecia), principalmente de naturaleza leve o moderada. Reacciones Alérgicas.
Frecuencia	Trastornos gastrointestinales	Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada.
	Frecuencia	Clasificación por órgano y sistema
	Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Síndrome del túnel carpiano.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



ANASTROZOL CRAVERI

	Trastornos hepato biliares	Incrementos en fosfatasa alcalina, alanina, aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.
	Trastornos del aparato reproductor y de las mamas.	Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada. Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada.*
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, principalmente de naturaleza leve. Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada.
Poco Frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Trastornos hepato biliares	Incrementos en gamma-gt y bilirrubina. Hepatitis.
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria.
	Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos.	Dedo en resorte.
Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema multiforme. Reacción de tipo anafiláctico.
Desconocidas	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson** Angioedema**

*Se ha comunicado frecuentemente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con Anastrozol 1 mg. Si la hemorragia persiste, se debe considerar una evaluación adicional.

** No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Debido a que Anastrozol 1 mg disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar provocar una reducción en la densidad mineral ósea situando a algunas pacientes en un mayor riesgo de fractura.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



ANASTROZOL CRAVERI

5 3 6 8

SOBREDOSIFICACION

No se ha podido determinar una dosis única de Anastrozol la cual provoque síntomas que amenacen o pongan en riesgo la vida la vida del paciente.

En ratas se observó un efecto letal luego de administrar una dosis única oral mayor a los 100 mg/kg (aproximadamente 800 veces la dosis recomendada para ser administrada en seres humanos sobre una base mg/m²), y esta dosis estuvo asociada con una severa irritación del estómago (necrosis, gastritis, ulceración y hemorragia).

En un estudio de toxicidad oral aguda llevado a cabo en perros la dosis media letal fue de 45 mg/kg./día.

No se cuenta con un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosificación de Anastrozol, por lo tanto el manejo de estos casos deberá ser sintomático. En el manejo de un caso de sobredosis, deberán tenerse en cuenta los múltiples agentes que puedan haber sido ingeridos. El vómito podrá ser inducido si el paciente se encuentra conciente. La diálisis puede brindar una ayuda en estos casos debido a que el Anastrozol no presenta una fuerte unión las proteínas. Medidas de control y cuidados generales, monitoreo frecuente de los signos vitales del paciente, e internación se hallan indicados en estos casos.

En caso de eventual sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del:

Hospital General Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115/4362-6063

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555

Optativamente otros centros de intoxicaciones.


Información para el paciente

Este medicamento le ha sido prescripto solo para su problema actual. Siga las indicaciones y consulte a su médico ante cualquier duda.

PRESENTACIONES

Estuche conteniendo 14, 28, 30, 60, 100, 500 ó 1000 comprimidos recubiertos (los últimos tres, envases hospitalarios).

José Luis Milone
APODERADO


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



ANASTROZOL CRAVERI

5368

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C (entre 15°C-30°C). No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.

Certificado N°: xxxxx

Director Técnico: Rubén A.J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 03/2010

José Luis Milone
APODERADO


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



5368

PROYECTO DE ROTULO

**ANASTROZOL CRAVERI
ANASTROZOL 1 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: Estuche conteniendo 14, 28, 30, 60, 100, 500 ó 1000 comprimidos recubiertos (los últimos tres, envases hospitalarios).

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto

Anastrozol 1,00 mg, lactosa 47,00 mg, celulosa microcristalina 24,40 mg, almidón de maíz pregelatinizado 20,00 mg, almidón glicolato de sodio 3,00 mg, polivinipirrolidona K30 4,00 mg, estearato de Magnesio 0,60 mg, opadry A II blanco 3,00 mg, polietilenglicol 6000 0,3 mg.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C (Entre 15°C – 30°C).

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- ANMAT.

Certificado N°: xxxxx

Director Técnico: Rubén ADJ. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

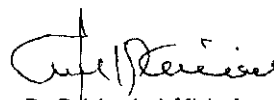
Arengreen 830 – (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: 5167-0555 – Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 03/2010


José Luis Milone
APODERADO


Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-006825-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **5368**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial ANASTROZOL CRAVERI

Nombre/s genérico/s ANASTRAZOL

Lugar/es de elaboración: CRAVERI S.A.I.C: Teodoro Villardebo: 2839/45/55/65

Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ANASTROZOL CRAVERI .

Clasificación ATC: L02BG03.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES POST-MENOPAUSICA. NO SE HA DEMOSTRADO SU EFICACIA EN PACIENTES CON RECEPTOR ESTROGENICO NEGATIVO A MENOS QUE HAYAN PRESENTADO UNA RESPUESTA CLINICA POSITIVA PREVIA A TAMOXIFENO. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE MUJERES POST-MENOPAUSICAS QUE PRESENTAN CANCER DE MAMA INVASIVO EN ESTADIOS INICIALES CON RECEPTOR HORMONAL POSITIVO. TRATAMIENTO ADYUVANTE DE CANCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES EN MUJERES POST-MENOPAUSICAS CON RECEPTOR POSITIVO QUE HAYAN RECIBIDO TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TAMOXIFENO DURANTE UN PERIODO DE 2 A 3 AÑOS.

Concentración/es: 1 MG de ANASTROZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ANASTROZOL 1 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.6 MG, LACTOSA 47 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 24.4 MG, POLIETILENGLICOL 6000 0.3 MG,



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

POLIVINILPIRROLIDONA K 30 4 MG, ALMIDON DE MAIZ
PREGELATINIZADO 20 MG, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 3 MG,
OPADRY II BLANCO 3 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 14, 28, 30, 60,100, 500 y 1000 Comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 30, 60,100, 500 y 1000 Comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C. (entre 15°C y 30°C).

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado N° 55789 en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16 SEP 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 5368


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