



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2260

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020570-10-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEPROFEN / ANASTROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1mg, aprobada por Certificado N° 48.027.

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.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2260

Que a fojas 171 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 LEPROFEN / ANASTROZOL, aprobada por Certificado N° 48.027 y Disposición N° 3775/99, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 135, 136, 152, 153, 169 y 170, para los rótulos y de fojas 120 a 134, 137 a 151 y 154 a 168, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 48.027 los rótulos autorizados por las fojas 135 y 136 y los prospectos autorizados por las fojas 120 a 134, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **2 2 6 0**

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 Nº 48.027 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

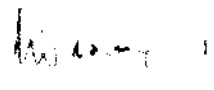
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020570-10-5

DISPOSICION Nº

js

**2 2 6 0**

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2260**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.027 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3775/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000037-99-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3775/99.-	Rótulos de fs. 135, 136, 152, 153, 169 y 170, corresponde desglosar de fs. 135 y 136. Prospectos de fs. 120 a 134, 137 a 151 y 154 a 168, corresponde desglosar de fs. 120 a 134.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.027 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **01 ABR 2011** de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-020570-10-5

DISPOSICIÓN Nº

js

**2260**

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

2260



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LEPROFEN®**

**ANASTROZOL**

**Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**LEPROFEN®** Comprimidos de 1,0 mg.

Cada comprimido recubierto contiene

Anastrozol	1,0 mg
Lactosa	65,0 mg
Almidón de maíz	28,0 mg
Povidona	2,10 mg
Almidón glicolato de sodio	5,50 mg
Estearato de Magnesio	1,10 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Polietilenglicol 300	0,35 mg
Dióxido de Titanio	0,45 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Antiestrógeno. Inhibidor de la aromatasa

**CODIGO ATC**

L02BG03


**INDICACIONES**

1- Tratamiento adyuvante

LEPROFEN® está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales, con receptores positivos hormonales.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.



FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

## 2- Tratamiento de primera línea

LEPROFEN<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de primera línea de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios avanzados o metastáticos, con receptores hormonales positivos, o receptores hormonales de localización desconocida

## 3- Tratamiento de segunda línea

LEPROFEN<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas con progresión de la enfermedad luego de terapia con Tamoxifeno. Pacientes con enfermedad de ER-negativo y aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento previo es poco común que respondan a Anastrozol

## ACCION FARMACOLOGICA

- **Mecanismo de acción:** varios cánceres de mama tienen receptores estrogénicos y el crecimiento de dichos tumores puede ser estimulado por estrógenos. En mujeres postmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos circulantes (principalmente estradiol) es la conversión de androstenediona generada por la adrenal a estrona mediante la aromatasa en tejidos periféricos, tales como tejido adiposo, con posterior conversión de estrona a estradiol. Muchos cánceres de mama también contienen aromatasa; la importancia de los estrógenos generados por el tumor es incierta.

El tratamiento de cáncer de mama ha incluido esfuerzos para disminuir los niveles de estrógenos mediante ovariectomía en período premenopáusico y mediante el uso de agentes antiestrógenos y progestacionales tanto en período pre como postmenopáusico, y estas intervenciones llevaron a una disminución de la masa tumoral o retardo en la progresión del crecimiento tumoral en algunas mujeres.

Anastrozol es un inhibidor no esteroide selectivo y potente de la aromatasa. Disminuye significativamente las concentraciones séricas de estradiol y no tiene efectos detectables en la formación adrenal de corticosteroides y aldosterona.

- **Farmacocinética:** La actividad inhibitoria de la aromatasa se debe principalmente a Anastrozol, el compuesto inalterado. Estudios con droga marcada radiactivamente han demostrado que Anastrozol administrado por vía oral es bien absorbido hacia la circulación sistémica con un 83,0% a 85,0% de la droga marcada recuperado por orina y heces. Las comidas no afectan el grado de absorción. La eliminación de Anastrozol es principalmente por metabolismo hepático (aproximadamente 85,0%) y en menor grado excreción renal (aproximadamente 11,0%); Anastrozol tiene una vida media terminal de alrededor de 50 horas en mujeres postmenopáusicas. El metabolito principal circulante

del Anastrozol, triazol, carece de actividad farmacológica. Los parámetros farmacocinéticos son similares en pacientes y en voluntarias posmenopáusicas sanas. La farmacocinética del Anastrozol es lineal en un rango de dosis de 1,0 a 20,0 mg y no cambia con dosis repetidas. En forma consistente con la vida media de eliminación de alrededor de 2 días, las concentraciones plasmáticas se acercan al estado estacionario a alrededor de 7 días de la dosis diaria, y los niveles del estado estacionario son aproximadamente tres a cuatro veces mayores que los niveles observados luego de una dosis única de Anastrozol. Anastrozol se une a proteínas plasmáticas en un 40,0% dentro del rango terapéutico.

- Metabolismo y excreción: Estudios en mujeres postmenopáusicas demostraron que Anastrozol se metaboliza en gran medida con alrededor de 10,0% de la dosis excretada en orina como droga inalterada dentro de las 72 horas de administrada, y el remanente (alrededor del 60,0%) excretada en orina como el metabolito. El metabolismo de Anastrozol ocurre mediante N-desalquilación, hidroxilación y glucuronización. Tres metabolitos de Anastrozol han sido identificados en el plasma humano y en orina. Los metabolitos conocidos son Triazol, un conjugado glucurónico de hidroxianastrozol, y un glucurónico de Anastrozol. Varios otros metabolitos menores no han sido identificados (menos del 5,0% de la radioactividad).

Debido a que la eliminación renal no es un camino significativo para la eliminación, el clearance total de Anastrozol no cambia incluso en daño renal severo (clearance de creatinina menor a 30,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); ajustes en la dosis en pacientes con disfunción renal no son necesarios. El ajuste de la dosis es incluso innecesario en pacientes con cirrosis hepática estable.

- Poblaciones especiales

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

Raza: las diferencias farmacocinéticas de Anastrozol debidas a la raza no han sido estudiadas.

Insuficiencia renal: la farmacocinética de Anastrozol ha sido investigada en sujetos con insuficiencia renal. El clearance renal de Anastrozol disminuyó en forma proporcional con el clearance de creatinina y fue aproximadamente el 50,0% menor en voluntarios con daño renal severo (clearance de creatinina menor de 30,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) comparados con los controles. Debido a que sólo alrededor del 10,0% de Anastrozol es excretado sin cambios en la orina, la reducción del clearance renal no influye en el clearance corporal total

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACÉUTICO ZIGMUND VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.




Insuficiencia hepática: El metabolismo hepático contribuye en aproximadamente el 85,0% en la eliminación de Anastrozol. La farmacocinética del Anastrozol ha sido investigada en sujetos con cirrosis hepática relacionada con el abuso de alcohol. El clearance oral aparente (Cl/F) de Anastrozol fue aproximadamente 30,0% menor en sujetos con cirrosis hepática estable que en sujetos controles con función hepática normal. De cualquier manera, las concentraciones plasmáticas de Anastrozol en pacientes con cirrosis hepática fueron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales a través de todos los estudios clínicos, por lo tanto no es necesario un ajuste en la dosis.

**- Farmacodinámica:**

- Efectos sobre el estradiol: Las concentraciones séricas promedio de estradiol fueron evaluadas en estudios de dosis múltiples diarias con 0,5-1,0-3,0-5,0 y 10,0 mg de Anastrozol en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. Se observó supresión clínicamente significativa del estradiol sérico con todas las dosis. Dosis de 1,0 mg o más resultaron en supresión de las concentraciones séricas promedio de estradiol al límite más bajo de detección (3,7 pmol/L). La dosis diaria recomendada, Anastrozol 1,0 mg, redujo aproximadamente en un 70,0% el estradiol durante el término de 24 horas y por aproximadamente el 80,0% después de 14 días de dosis diarias. La supresión de estradiol sérico se mantuvo por hasta 6 días después de la supresión de la dosis diaria con Anastrozol 1,0 mg.

- Efecto sobre los corticoesteroides: En un estudio múltiple de dosis diarias con 3,0 – 5,0 – 10,0 mg, se evaluó la selectividad de Anastrozol mediante el examen de los efectos en la síntesis de corticoesteroides. Para todas las dosis, Anastrozol no afectó la secreción de cortisol o aldosterona en estado basal o en respuesta a ACTH. No se requiere terapia de reemplazo de glucocorticoides o mineralocorticoides con Anastrozol.

- Otros efectos endocrinos: En estudios múltiples de dosis diarias con 5,0 y 10,0 mg se midió la estimulación de la hormona tiroidea (TSH); no hubo un incremento en TSH durante la administración de Anastrozol. El Anastrozol no posee actividad directa progestogénica, androgénica o estrogénica en animales, pero perturba los niveles circulantes de progesterona, andrógenos y estrógenos.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.



FARMACÉUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

## DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis de LEPROFEN<sup>®</sup> es de 1 comprimido de 1,0 mg ingerido una vez por día.

Los pacientes tratados con LEPROFEN<sup>®</sup> no requieren terapia de reemplazo con glucocorticoides o mineralocorticoides.

- Pacientes con daño hepático: El metabolismo hepático es responsable del 85,0% de la eliminación de Anastrozol. Aunque el clearance de Anastrozol disminuyó en pacientes con citrosis debida al abuso de alcohol, las concentraciones plasmáticas de Anastrozol se iniciaron en el rango usual observado en los pacientes sin enfermedad hepática. Por lo tanto no se recomienda efectuar cambios en la dosis para pacientes con daño hepático leve a moderado, de cualquier manera estos pacientes deben ser monitoreados por la aparición de efectos adversos. No se ha estudiado el efecto de Anastrozol en pacientes con daño hepático severo.

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

## CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos:

- Embarazo o lactancia. LEPROFEN<sup>®</sup> puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas
- Mujeres premenopáusicas. LEPROFEN<sup>®</sup> no ofrece ningún beneficio clínico a las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor de 20,0 ml/min).
- Pacientes con enfermedad hepática moderada o severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al Anastrozol o alguno de los excipientes descriptos. LEPROFEN<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con reacción de hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de sus componentes. Las reacciones observadas incluyen: anafilaxis, angioedema, y urticaria.

Los tratamientos que contienen estrógenos no deben administrarse simultáneamente con Anastrozol ya que se opondrán a su acción farmacológica.

## ADVERTENCIAS

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.



Los pacientes con enfermedad a receptores de estrògeno negativo y aquellos que no responden a la terapia previa con Tamoxifeno raramente responden a Anastrozol.

El Anastrozol puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. El Anastrozol atravesó la placenta luego de una administración oral de 0,1 mg/kg en ratas y conejos (alrededor de  $\frac{1}{4}$  y 1,5 veces respectivamente la dosis humana recomendada, en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Estudios en ratas y conejos a dosis iguales o mayores de 0,1 y 0,02 mg/kg/día respectivamente (alrededor de  $\frac{1}{4}$  y  $\frac{1}{3}$  respectivamente de la dosis humana recomendada, en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), con administración durante el periodo de organogénesis demostraron que el Anastrozol aumentó la pérdida de embarazos; los efectos en ratas estuvieron relacionados con la dosis.

Se observó en ratas evidencia de fototoxicidad, incluyendo retraso en el desarrollo fetal con la administración de dosis de 1,0 mg/kg./día. No se observó evidencia de teratogenicidad en ratas a las cuales se les administró dosis de hasta 1,0 mg/kg./día. En conejos el Anastrozol causó fallas en el embarazo a dosis iguales o mayores de 1,0 mg/kg./día (alrededor de 16 veces la dosis humana recomendada sobre la base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). No hubo evidencia de teratogenicidad en conejos a los cuales se les administró 0,2 mg/kg./día (alrededor de 3 veces la dosis humana recomendada, en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

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

- Eventos cardiovasculares isquémicos: En mujeres con cardiopatía isquémica preexistente, se observó mayor incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos con el uso de Anastrozol en el ensayo de ATAC (17,0% de las pacientes tratadas con Anastrozol y 10,0% de las pacientes tratadas con Tamoxifeno). Deberán evaluarse los riesgos y los beneficios de la terapia con Anastrozol en pacientes con cardiopatía isquémica preexistente.

- Efectos óseos: Los resultados procedentes del subestudio óseo realizado durante el ensayo ATAC a los 12 y 24 meses, demostraron que las pacientes tratadas con Anastrozol tenían menor densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y en ambas caderas, en relación a la línea basal. Por el contrario, aquellas tratadas con Tamoxifeno mostraron un aumento en la DMO de la columna lumbar y caderas en relación a la línea basal.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

- Colesterol: Durante el ensayo ATAC, la mayoría de las pacientes tratadas con Anastrozol reportaron un aumento en los niveles séricos de colesterol en comparación con las pacientes tratadas con Tamoxifeno (9,0% versus 3,5%, respectivamente).

## PRECAUCIONES

### Interacción con otras drogas:

#### - Tamoxifeno:

La administración concomitante de Anastrozol y Tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama redujo la concentración plasmática del Anastrozol en un 27,0%. Sin embargo, la administración concomitante de Anastrozol y Tamoxifeno no afectó la farmacocinética del Tamoxifeno ni del N-desmetiltamoxifeno. Tras un seguimiento medio de 33 meses, la combinación de Anastrozol y Tamoxifeno en todos los pacientes así como en los pacientes con receptores hormonales positivos, no demostró ningún beneficio en la eficacia en comparación con Tamoxifeno. Esta parte del tratamiento fue descontinuado del estudio.

En base a los resultados clínicos y farmacocinéticos procedentes del ensayo ATAC, el Tamoxifeno no debería administrarse en forma concomitante con Anastrozol.

#### - Estrógenos:

Las terapias que contengan estrógenos no deben ser coadministradas con Anastrozol, ya que reportaron un aumento en los niveles séricos de colesterol en comparación con las pacientes tratadas con Tamoxifeno (9,0% versus 3,5% respectivamente)

#### - Citocromo P450:

Anastrozol inhibió las reacciones catalizadas por el citocromo P 450 1A2, 2C8/9, y 3A4 *in vitro*, con valores de  $K_i$  que fueron aproximadamente 30 veces mayores que los valores de  $C_{max}$  promedio en el estado estacionario observados luego de una dosis diaria de 1,0 mg. El Anastrozol no tuvo efecto inhibitorio en las reacciones catalizadas por el citocromo P 450 2A6 o 2D6 *in vitro*. La administración de una dosis única de 30,0 mg/kg o dosis múltiples de 10,0 mg/kg de Anastrozol no tuvo efecto en el clearance de antipirina o la recuperación urinaria de los metabolitos de antipirina.

Basado sobre estos resultados *in vivo* e *in vitro*, es poco probable que la coadministración de 1,0 mg de Anastrozol con otras drogas resulte en inhibición clínica significativa del metabolismo mediado por citocromo P450.

#### - Warfarina:

En un estudio realizado con 16 voluntarios de sexo masculino, el Anastrozol no altero la exposición (calculada en base a la  $C_{max}$  y al ABC) ni la actividad anticoagulante (calculada en base al tiempo

DRA. PATRICIA ÉLSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO YIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

de protrombina, al tiempo de tromboplastina parcial activada, y al tiempo de trombina) de la R-warfarina y la S-warfarina.

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

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

Pruebas de laboratorio: Elevaciones de tres veces los niveles séricos promedio de gamma-glutamyl transferasa (GT) se observaron en pacientes con metástasis hepáticas que recibía Anastrozol o Acetato de Megestrol. Estos cambios estuvieron probablemente relacionados con el avance de la metástasis hepática en estos pacientes; aunque otros factores contribuyentes no podrían ser descartados.


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

Mutagénesis: El Anastrozol no ha demostrado ser mutagénico durante las pruebas *in vitro* o *in vivo*.

Daño a la fertilidad: No se han realizado estudios para investigar el efecto del Anastrozol sobre la fertilidad; de cualquier manera estudios crónicos indicaron hipertrofia de ovarios y la presencia de quiste folicular en ratas a las cuales se les administró dosis iguales o mayores a 1,0 mg/kg./día. En adición se observó útero hiperplásico en estudios crónicos realizados sobre perros hembra a las cuales se les administraron dosis iguales o mayores de 1,0 mg/kg./día. Se desconoce si estos efectos sobre los órganos reproductivos de los animales se asocian con el daño de la fertilidad en humanos.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.



FARMACÉUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

Embarazo:

Embarazo Categoría X

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

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia del Anastrozol en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: El 50,0% de los pacientes en estudios fueron de 65 años de edad o mayores. Los valores de respuesta y el tiempo de progresión fueron similares en los pacientes mayores de 65 años y en los más jóvenes.

## REACCIONES ADVERSAS

El Anastrozol generalmente fue bien tolerado en dos estudios clínicos bien controlados, con menos del 3,3% de los pacientes tratados con Anastrozol y 4,0% de los pacientes tratados con Acetato de Megestrol discontinuados debido a los efectos adversos.

La reacción adversa más común con Anastrozol que con el Acetato de Megestrol fue la diarrea. Los efectos adversos reportados en más del 5,0% de los pacientes en alguno de los grupos de tratamiento en los estudios clínicos controlados adecuadamente sin tener en cuenta la causalidad se detallan a continuación:



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

cd



FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

Número (n) y porcentaje de pacientes con efectos adversos						
Efecto Adverso	Anastrozol		Anastrozol		Acetato de Megestrol	
	1,0 mg	n: 262	10,0 mg	n: 246	160,0 mg	n: 253
	n	%	n	%	n	%
Astenia	42	16,0	33	13,4	47	18,6
Nauseas	41	15,6	48	19,5	28	11,1
Dolor de cabeza	34	13,0	44	17,9	24	9,5
Dolor	28	10,7	38	15,4	29	11,5
Dolor de espalda	28	10,7	26	10,6	19	7,5
Disnea	24	9,2	27	11,0	53	20,9
Vómitos	24	9,2	26	10,6	16	6,3
Aumento de la tos	22	8,4	18	7,3	19	7,5
Diarrea	22	8,4	18	7,3	7	2,8
Constipación	18	6,9	18	7,3	21	8,3
Dolor abdominal	18	6,9	14	5,7	18	7,1
Anorexia	18	6,9	19	7,7	11	4,3
Dolor óseo	17	6,5	26	11,8	19	7,5
Faringitis	16	6,1	23	9,3	15	5,9
Rash	15	5,7	15	6,1	19	7,5
Sequedad bucal	15	5,7	11	4,5	13	5,1
Edema periférico	14	5,3	21	8,5	28	11,1
Dolor pélvico	14	5,3	17	6,9	13	5,1
Depresión	14	5,3	6	2,4	5	2,0
Dolor en el pecho	13	5,0	18	7,3	13	5,1
Parestesia	12	4,6	15	6,1	9	3,6
Hemorragia vaginal	6	2,3	4	1,6	13	5,1
Aumento de peso	4	1,5	9	3,7	30	11,9
Aumento del apetito	0	0,0	1	0,4	13	5,1

Otras reacciones adversas **menos frecuentes** (2,0% a 5,0%) reportadas en pacientes que recibieron Anastrozol 1,0 mg en estudios se citan a continuación:

El cuerpo en su totalidad: síndrome de gripe, fiebre, dolor de cuello, malestar, infección.

Sistema cardiovascular: hipertensión, tromboflebitis.

Sistema hepático: aumento de Gamma GT, aumento de SGOT, aumento de SGPT.

Sistema hematológico: anemia, leucopenia.

Sistema metabólico y nutricional: aumento de la fosfatasa alcalina, pérdida de peso.

Sistema músculo-esquelético: mialgia, artralgia, fractura patológica.

Sistema nervioso: somnolencia, confusión, insomnio, ansiedad, nerviosismo.

Sistema respiratorio: sinusitis, bronquitis, rinitis.

Sistema urogenital: infección del tracto urinario, dolor en el pecho.


Las incidencias de los siguientes grupos de reacciones adversas que podrían estar causalmente relacionados con una o ambas terapias debido a su farmacología, fueron analizados estadísticamente: aumento de peso, edema, enfermedad tromboembólica, disturbios gastrointestinales, golpe de calor y sequedad vaginal. Estos 6 grupos y las reacciones adversas registradas en los mismos fueron definidos prospectivamente. Los resultados se detallan a continuación:

Número (n) y porcentaje de pacientes						
Grupo de reacción adversa	Anastrozol		Anastrozol		Acetato de Megestrol	
	1,0 mg	n: 262	10,0 mg	n: 246	160,0 mg	n: 253
	n	%	n	%	n	%
Disturbios gastrointestinales	77	29,4	81	32,9	54	21,3
Golpes de calor	33	12,6	29	11,8	35	13,8
Edema	19	7,3	28	11,4	35	13,8
Enfermedad tromboembólica	9	3,4	4	1,6	12	4,7
Sequedad vaginal	5	1,9	3	1,2	2	0,8
Aumento de peso	4	1,5	10	4,1	30	11,9

Más pacientes tratados con Acetato de Megestrol reportaron ganancia de peso como una reacción adversa comparado con los pacientes tratados con Anastrozol 1,0 mg ( $p < 0.0001$ ). Las otras diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Ningún paciente que recibió Anastrozol o Acetato de Megestrol discontinuó el tratamiento debido al aumento de peso relacionado con la droga.

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM, S.A.

  
FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM, S.A.



Las reacciones adversas **graves** al Anastrozol, reportadas en menos de 1 en 10.000 pacientes, son:

- 1) reacciones en la piel, tales como lesiones, úlceras o ampollas;
- 2) reacciones alérgicas, con hinchazón en la cara, labios, lengua, y/o garganta. Esto puede causar dificultades al tragar y/o respirar; y
- 3) alteraciones en los valores de laboratorio de la función hepática, incluyendo inflamación del hígado con síntomas que pueden incluir una sensación general de malestar, con o sin ictericia, dolor hepático o hinchazón en el hígado.

Las reacciones adversas **frecuentes** (que ocurren con una incidencia de >10,0%) en mujeres tratadas con Anastrozol incluyen: sofocos, astenia, artritis, dolor, artralgia, faringitis, hipertensión, depresión, náuseas y vómitos, rash cutáneo, osteoporosis, fracturas, dolor de espalda, insomnio, cefaleas, dolor óseo, edema periférico, aumento de tos, disnea, y linfedema.

La reacción adversa **más frecuente** (>0,1%) reportada durante el ensayo ATAC, que llevo a la suspensión de la terapia en ambos grupos de tratamiento, fueron sofocos, si bien fueron menos los pacientes que discontinuaron la terapia como resultado de dichos sofocos en el grupo tratado con Anastrozol.

Anastrozol puede provocar posibles efectos adversos, incluyendo;

- Aumento de los niveles de colesterol en sangre: se deberán controlar los niveles de grasa en sangre durante la terapia con LEPROFEN®.
- Reacciones cutáneas: se debe discontinuar la toma de Anastrozol si aparecen lesiones, úlceras o ampollas en la piel.
- Reacciones alérgicas graves: busque ayuda medica de inmediato en caso de;
- Hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta.
- Dificultad al tragar.
- Dificultad al respirar.
- Problemas hepáticos: Anastrozol puede causar inflamación en el hígado y alteraciones en los valores de la función hepática. Su médico podrá controlar estas condiciones. Discontinúe la toma de Anastrozol y comuníquese inmediatamente con el medico ante cualquier síntoma o signo de un problema hepático, como por ejemplo:
  - Sensación general de malestar.
  - Color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABDRATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CD-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

- Dolor en el lado derecho del abdomen.


Las reacciones adversas **más frecuentes** en mujeres tratadas con Anastrozol incluyen:

- Sofocos.
- Debilidad.
- Dolor articular.
- Síndrome del túnel carpiano (hormigueo, dolor, frío, debilidad en partes de la mano.)
- Dolor.
- Dolor de garganta.
- Cambios en el estado de ánimo.
- Aumento de la presión sanguínea.
- Depresión.
- Nauseas y vómitos.
- Debilidad capilar (caída del cabello.)
- Rash cutáneo.
- Dolor de espalda.
- Trastornos en el sueño.
- Dolor óseo.
- Cefalea.
- Hinchazón.
- Tos.
- Acortamiento de la respiración.
- Linfedema (acumulación de líquido linfático en los tejidos del brazo afectado).
- Dedo en gatillo (que afecta a los tendones en los dedos o pulgar de la mano).

Debido a que los ensayos clínicos son conducidos bajo condiciones muy variables, las tasas de reacción adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas en forma directa con las tasa en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.



DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.



FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

### Experiencia de los estudios clínicos

Terapia adyuvante: los datos de reacciones adversas reportadas durante la terapia adyuvante están basados en el ensayo ATAC. La duración media del tratamiento adyuvante, para poder evaluar su seguridad, fue de 29,8 meses y de 59,6 meses para las pacientes tratadas con Anastrozol 1,0 mg. Y Tamoxifeno 20,0 mg, respectivamente.

### **SOBREDOSIS**

Se han realizado estudios con Anastrozol hasta 60,0 mg en una dosis única administrada a pacientes voluntarios masculinos sanos y hasta 10,0 mg diarios administrados a mujeres postmenopáusicas con cáncer avanzado de mama y esas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de Anastrozol que provoque síntomas que amenazan la vida. En ratas se observó letalidad después de la administración de dosis orales únicas que fueron mayores a 100,0 mg/kg. (alrededor de 800 veces más la dosis recomendada para humanos sobre la base de mg/m<sup>2</sup>) y fue asociada con irritación severa del estómago (necrosis, gastritis, ulceración y hemorragia).

No hay un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. Puede inducirse vómito si el paciente está consciente. Durante el manejo de una sobredosis debe considerarse la posibilidad de que múltiples agentes hayan sido ingeridos. La diálisis puede ser útil debido a que el LEPROFEN<sup>®</sup> no se une en alta proporción a las proteínas.

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital 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**

### **CONSERVACION**

En su envase original, a temperatura menor a 30°C.

### **PRESENTACION**

LEPROFEN<sup>®</sup> 1,0 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28, 30, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO ZIOMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

2260



**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas.”**

**“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”**

**“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio  
de Salud Certificado N°: 48.027**

**Laboratorio LKM S.A..**

Artilleros 2438 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda; Pcia. De Buenos Aires


Lote:

Vencimiento

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha de última revisión: Octubre 2010

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

  
FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
OQ-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

2260



PROYECTO DE ROTULO

LEPROFEN<sup>®</sup>

ANASTROZOL

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

LEPROFEN<sup>®</sup> Comprimidos de 1 mg. 0

Cada comprimido recubierto contiene

Anastrozol	1,0 mg
Lactosa	65,0 mg
Almidón de maíz	28,0 mg
Povidona	2,10 mg
Almidón glicolato de sodio	5,50 mg
Estearato de Magnesio	1,10 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,50 mg
Poliethylenglicol 300	0,35 mg
Dióxido de Titanio	0,45 mg

**CONTENIDO:**

\* 30 comprimidos recubiertos

**CONSERVACION:**

En su envase original, a temperatura menor a 30°C

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”**

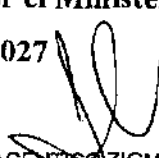
**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas.”**

**“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”**

**“Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio**

**de Salud Certificado N°: 48.027**

  
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

  
FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.

2260



**Laboratorio LKM S.A.**

Artilleros 2438 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda; Pcia. De Buenos Aires

Lote:

Vencimiento

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

\* Mismo texto para presentaciones de 14, 28, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

Fecha de última revisión: Octubre 2010

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ  
APODERADA  
LABORATORIO LKM. S.A.

FARMACEUTICO SIGMUD VEGIERSKI  
CO-DIRECTOR TECNICO  
LABORATORIO LKM. S.A.