

Modelo de Bula - AstraZeneca do Brasil Ltda.

ARIMIDEX®

anastrozol

1 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos. Embalagem com 28.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

anastrozol 1 mg

Excipientes q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: amidoglicolato de sódio, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, macrogol 300, hipromelose e povidona.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: A melhora dos sintomas é observada com o decorrer do tratamento.

Cuidados de armazenamento: Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Se o seu médico interromper o tratamento, os comprimidos devem ser descartados de modo apropriado.

Prazo de validade: vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

Gravidez e lactação: **ARIMIDEX** é contra-indicado durante a gravidez e amamentação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. O comprimido de **ARIMIDEX** não deve ser mastigado. Ingira-o inteiro com água. Tente tomar seu comprimido no mesmo horário todos os dias. Você deve tomar **ARIMIDEX** conforme a prescrição de seu médico. Entretanto, se deixar de tomar uma dose, não tome uma dose adicional. Apenas retorne ao tratamento habitual. Se tomar uma dose maior do que a normal, entre em contato com seu médico ou procure o hospital mais próximo.

Interrupção do tratamento: Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Pode ocorrer o aparecimento de efeitos indesejáveis como: muito comum - ondas de calor, sensação de fraqueza, astenia, dor articular e enrijecimento, dor de cabeça, náusea e erupções cutâneas; comum - afinamento/queda dos cabelos, reações alérgicas leves, diarreia, vômito, sonolência, Síndrome do Túnel do Carpo, aumento das enzimas hepáticas e biliares, secura e sangramento vaginal, anorexia (perda do apetite), aumento do nível de colesterol no sangue; incomum - coceira, dedo em gatilho; rara e muito rara – reações alérgicas graves (eritema multiforme, reações anafilactóides, Síndrome de Stevens-Johnson e angioedema).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Enquanto estiver em tratamento com **ARIMIDEX**, não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções: **ARIMIDEX** é contra-indicado em todos os casos de hipersensibilidade a quaisquer de seus componentes. Não se recomenda o uso de **ARIMIDEX** em crianças ou em mulheres na pré-menopausa. Informe seu médico se estiver sofrendo de alguma doença que afete o fígado ou os rins. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Se você for internada, informe a equipe médica de que está tomando **ARIMIDEX**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: É improvável que **ARIMIDEX** comprometa a capacidade das pacientes de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, tem sido descrita a ocorrência de astenia e sonolência com o uso deste medicamento. Na vigência desses sintomas, deve-se ter cautela quando se dirige ou se opera uma máquina.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

ARIMIDEX é um potente inibidor não-hormonal da aromatase e altamente seletivo. Em mulheres na pós-menopausa, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona através do complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. Subsequentemente, a estrona é convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulante produz um efeito benéfico em mulheres com câncer de mama. Nas mulheres na pós-menopausa, **ARIMIDEX** em dose diária de 1 mg, produziu supressão do estradiol superior a 80%, usando-se um método altamente sensível.

ARIMIDEX não possui atividade progestagênica, androgênica ou estrogênica.

Doses diárias de **ARIMIDEX** de até 10 mg não possuem nenhum efeito na secreção de cortisol ou de aldosterona medida antes ou depois do teste de estímulo com ACTH (hormônio adenocorticotrófico) padronizado. Por essa razão, não é necessário administrar suplementos corticóides.

Um programa extenso de estudos clínicos de fase III mostrou que **ARIMIDEX** é um tratamento eficaz do câncer de mama inicial e do câncer de mama avançado, adequado para terapia endócrina, em mulheres na pós-menopausa.

Tratamento adjuvante primário no câncer de mama inicial

Em um estudo amplo de fase III, conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável tratadas por 5 anos, foi demonstrado que **ARIMIDEX** é estatisticamente superior ao tamoxifeno quanto à sobrevida livre de doença. Uma maior magnitude dos benefícios foi observada para sobrevida livre de doença a favor de **ARIMIDEX** vs tamoxifeno na população receptor hormonal positiva prospectivamente definida.

ARIMIDEX foi estatisticamente superior ao tamoxifeno em relação ao tempo até a recorrência. A diferença foi de maior magnitude que a sobrevida livre de doença para ambas as populações de Intensão de Tratamento (IDT) e receptor hormonal positiva.

ARIMIDEX foi estatisticamente superior ao tamoxifeno em termos de tempo até a recorrência a distância. Existe também uma tendência numérica a favor do **ARIMIDEX** para sobrevida livre de doença a distância.

A incidência de câncer de mama contralateral foi estatisticamente reduzida para **ARIMIDEX** comparado com tamoxifeno.

O benefício da sobrevida global do tamoxifeno foi mantido com **ARIMIDEX**. Uma análise adicional do tempo até o óbito após a recorrência mostrou uma tendência numérica em favor de **ARIMIDEX** comparada com tamoxifeno.

Em geral **ARIMIDEX** foi bem tolerado. Os eventos adversos a seguir foram reportados independentes da causalidade. Pacientes recebendo **ARIMIDEX** tiveram uma diminuição dos fogachos, sangramento vaginal, corrimento vaginal, câncer endometrial, eventos venosos tromboembólicos e eventos cerebrovasculares isquêmicos comparados com pacientes que receberam tamoxifeno. Pacientes recebendo **ARIMIDEX** tiveram um aumento nas desordens articulares (incluindo artrites, artroses e artralgia) e fraturas comparadas com pacientes recebendo tamoxifeno. Uma taxa de fratura de 22 para 1000 pacientes por ano foi observada com **ARIMIDEX** e 15 para 1000 pacientes por ano com o grupo de tamoxifeno em um seguimento mediano de 68 meses. A taxa de fraturas para **ARIMIDEX** foi menor que a média de fraturas reportadas na população pós-menopáusicas de idade semelhante. A combinação de **ARIMIDEX** e tamoxifeno não demonstrou benefício em relação a eficácia em comparação com tamoxifeno em todas as pacientes como também na população receptor hormonal positiva. Este braço de tratamento foi descontinuado do estudo.

Tratamento adjuvante do câncer de mama inicial para pacientes em tratamento com tamoxifeno

Em um estudo de fase III (ABCSG 8), conduzido em 2579 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor hormonal positivo, as pacientes que estavam em tratamento adjuvante com tamoxifeno tiveram uma sobrevida livre de doença superior quando substituíram o tratamento para **ARIMIDEX** comparado com as que permaneceram com tamoxifeno.

O tempo para qualquer recorrência, o tempo para recorrência local ou a recorrência a distância e o tempo até a recorrência a distância, confirmaram uma vantagem estatística para o **ARIMIDEX**, consistente com os resultados de sobrevida livre de doença. A incidência de câncer de mama contralateral foi muito baixa nos dois braços de tratamento, com uma vantagem numérica para **ARIMIDEX**.

A sobrevida global foi similar para os dois grupos de tratamento.

Outros dois estudos similares (GABG/ARNO95 e ITA) com **ARIMIDEX**, assim como uma análise combinada do ABCSG 8 e GABG/ARNO 95, suportam estes resultados.

O perfil de segurança de **ARIMIDEX** nestes três estudos foi consistente com o perfil de segurança conhecido estabelecido em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor hormonal positivo.

Estudo de anastrozol com o bisfosfonato, risedronato (SABRE)

Densidade Mineral Óssea (DMO)

Na fase III / IV do estudo SABRE, 234 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor hormonal positivo tratadas com **ARIMIDEX** foram estratificadas em grupos de baixo, moderado e alto risco de fratura. Todas as pacientes receberam tratamento com vitamina D e cálcio. As pacientes do grupo baixo de risco receberam somente **ARIMIDEX**, as pacientes do grupo de risco moderado foram randomizadas para receber **ARIMIDEX** mais bisfosfonato ou **ARIMIDEX** mais placebo e as pacientes do grupo de alto risco receberam **ARIMIDEX** mais bisfosfonato.

A análise principal de 12 meses demonstrou que as pacientes que já possuíam risco moderado a alto de fratura tiveram sua saúde óssea (avaliada pela DMO e marcadores de formação e de reabsorção óssea) controlada com sucesso usando **ARIMIDEX** em combinação com um bisfosfonato. Além disso, não foram observadas alterações na DMO no grupo de baixo risco tratado somente com **ARIMIDEX** e vitamina D e cálcio. Estes resultados foram espelhados na mudança da variável de eficácia secundária a partir dos parâmetros iniciais da DMO total do quadril em 12 meses.

Este estudo fornece evidência de que mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial programadas para serem tratadas com **ARIMIDEX** devem ter seu estado ósseo controlado de acordo com os *guidelines* de tratamento disponível para mulheres na pós-menopausa em risco semelhante de fratura.

Lipídeos

No estudo SABRE, houve um efeito neutro sobre os lipídeos no plasma tanto nas pacientes tratadas apenas com **ARIMIDEX** quanto nas pacientes tratadas com **ARIMIDEX** mais um bisfosfonato.

Propriedades Farmacocinéticas

A absorção de anastrozol é rápida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem tipicamente dentro de 2 horas a partir da administração (em condições de jejum). O anastrozol é eliminado lentamente, com uma meia-vida de eliminação plasmática de 40 a 50 horas. A alimentação reduz levemente a taxa de absorção, mas não a extensão da absorção. Não se espera que uma pequena alteração na taxa de absorção resulte em um efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico durante a administração de uma dose diária de **ARIMIDEX**. Depois de 7 doses (dose de 1 mg/dia), são obtidos aproximadamente 90% a 95% das concentrações plasmáticas de anastrozol no estado de equilíbrio dinâmico. Não existem evidências de que os parâmetros farmacocinéticos de anastrozol dependam do tempo ou da dose.

A farmacocinética do anastrozol é independente da idade em mulheres na pós-menopausa.

O anastrozol apresenta somente 40% de ligação às proteínas plasmáticas.

O anastrozol é metabolizado extensivamente por mulheres na pós-menopausa sendo que menos de 10% da dose é excretada na urina sob forma inalterada em até 72 horas da administração. O metabolismo do anastrozol ocorre por N-desalquilação, hidroxilação e glicuronidação. Os metabólitos são excretados primariamente através da urina. O triazol, o principal metabólito no plasma e na urina, não inibe a aromatase.

A depuração oral aparente de anastrozol em voluntários com cirrose hepática ou insuficiência renal estável situou-se dentro do intervalo observado em voluntários normais.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Nos estudos de toxicidade aguda em roedores, a dose letal mediana do anastrozol foi superior a 100 mg/kg/dia por via oral e superior a 50 mg/kg/dia por via intraperitoneal. No estudo de toxicidade aguda oral em cães, a dose letal mediana foi superior a 45 mg/kg/dia.

Toxicidade crônica

Os estudos de toxicidade de doses múltiplas utilizaram ratos e cães. Não foram estabelecidos níveis sem efeito para o anastrozol nos estudos de toxicidade, mas os efeitos que foram observados com a dose baixa (1 mg/kg/dia) e com doses médias (cães: 3 mg/kg/dia; ratos: 5 mg/kg/dia), relacionaram-se com as propriedades farmacológicas ou indutoras enzimáticas do anastrozol e não foram acompanhadas por alterações tóxicas ou degenerativas.

Mutagenicidade

Os estudos de toxicologia genética com o anastrozol demonstram que ele não é mutagênico ou clastogênico.

Toxicologia reprodutiva

A administração oral de anastrozol em ratas e coelhas grávidas não produziu efeitos teratogênicos em doses de até 1,0 e 0,2 mg/kg/dia, respectivamente. Os efeitos que foram observados (aumento da placenta em ratas e falha da gravidez em coelhas), estavam relacionados com a farmacologia do composto.

A administração oral de anastrozol em ratas levou a alta incidência de infertilidade na dose de 1 mg/kg/dia e aumentou a perda pré-implantação na dose de 0,02 mg/kg/dia. Estes efeitos estavam relacionados com a farmacologia do composto e foram completamente revertidos após um período de 5 semanas sem o tratamento.

A sobrevivência das ninhadas das ratas que receberam anastrozol em doses $\geq 0,02$ mg/kg/dia (a partir do 17º dia de gestação ao 22º dia após o parto) foi comprometida. Esses efeitos foram relacionados com os efeitos farmacológicos do composto no parto. Não houve reações adversas no comportamento ou desempenho reprodutivo da ninhada de primeira geração atribuível ao tratamento materno com anastrozol.

Carcinogenicidade

Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em ratos resultou em um aumento na incidência de neoplasias hepáticas e pólipos estromais uterinos nas fêmeas e adenomas da tireóide nos machos com a dose elevada (25 mg/kg/dia) somente. Essas alterações

ocorreram com uma dose que representa uma exposição 100 vezes superior ao que ocorre com as doses terapêuticas em humanos, e não são consideradas de relevância clínica.

Um estudo de dois anos sobre oncogenicidade em camundongos, resultou na indução de tumores benignos de ovário e modificações na incidência de neoplasias linforeticulares (menos sarcomas histiocíticos nas fêmeas e mais mortes resultantes dos linfomas). Essas alterações são consideradas consequentes à da inibição específica da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento de pacientes com anastrozol.

INDICAÇÕES

Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa.

Os benefícios do tratamento com **ARIMIDEX** foram observados em pacientes com tumores receptor hormonal positivos.

Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo **ARIMIDEX** como tratamento adjuvante para câncer de mama inicial.

Tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

CONTRA-INDICAÇÕES

ARIMIDEX é contra-indicado para grávidas, lactantes e pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou a qualquer outro componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Não se recomenda o uso de **ARIMIDEX** em crianças ou em mulheres na pré-menopausa porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo de pacientes (ver item Características).

ARIMIDEX não foi investigado em pacientes com insuficiência renal ou hepática severa. O risco/benefício potencial para tais pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes da administração de **ARIMIDEX**.

Como **ARIMIDEX** diminui os níveis de estrogênio circulante ele pode causar uma redução na DMO e como uma possível consequência, o aumento do risco de fraturas. Este possível aumento do risco deve ser controlado de acordo com os *guidelines* de tratamento para o controle da saúde óssea em mulheres na pós-menopausa.

Uso durante a gravidez e lactação

ARIMIDEX é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de **ARIMIDEX** e outros fármacos resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelo citocromo P450.

Uma revisão da base de dados dos estudos clínicos sobre segurança não revelou evidências de interações clinicamente significativas em pacientes tratadas com **ARIMIDEX** que também receberam outros fármacos geralmente prescritos. Não ocorreram interações clinicamente significativas com bisfosfonatos (ver item Características - Propriedades Farmacodinâmicas).

O tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com ARIMIDEX, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica.

REAÇÕES ADVERSAS

As categorias de frequência a seguir foram calculadas a partir do número de eventos adversos relatado em um amplo estudo de fase III conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável tratadas por 5 anos. Não se levou em consideração a frequência dentro do grupo de tratamento comparativo ou em caso que o investigador tenha considerado a frequência relacionada ao medicamento do estudo.

Frequência	Sistemas	Reações Adversas
Muito comum (≥ 10%)	Vascular	Fogachos^{***}
	Geral	Astenia^{***}
	Músculo-esquelético, tecido conjuntivo e ósseo	Dor nas articulações / Enrijecimento^{***}
	Sistema nervoso	Cefaléia^{***}
	Gastrointestinal	Náusea^{***}
	Pele e tecido subcutâneo	Rash^{***}
Comum (≥ 1% e < 10%)	Pele e tecido subcutâneo	Adelgaçamento do cabelo (alopecia)^{***}, Reações alérgicas
	Gastrointestinal	Diarréia, Vômito^{***}
	Sistema nervoso	Sonolência^{***}, Síndrome do Túnel do Carpo*
	Alterações hepatobiliares	Aumento da fosfatase alcalina, da alanina aminotransferase e do aspartato aminotransferase
	Sistema reprodutivo e mamário	Secura vaginal^{***}, Sangramento vaginal^{**/**}
	Metabolismo e nutrição	Anorexia, Hipercolesterolemia^{***}
Incomum (≥ 0,1% e < 1%)	Alterações hepatobiliares	Aumento na gama GT e bilirrubina, Hepatite
	Pele e tecido subcutâneo	Urticária
	Músculo-esquelético, tecido conjuntivo e ósseo	Dedos em gatilho
Rara (≥ 0,01% e < 0,1%)	Pele e tecido subcutâneo	Eritema multiforme, Reações Anafilactóides
Muito rara (< 0,01%)	Pele e tecido subcutâneo	Síndrome de Stevens-Johnson, Angioedema

* Em estudos clínicos, a Síndrome do Túnel do Carpo, foi relatada em maior quantidade em pacientes recebendo **ARIMIDEX**, do que nas tratadas com tamoxifeno. Porém, a maioria desses eventos ocorreu em pacientes com fatores de risco identificados para o desenvolvimento destas condições.

** O sangramento vaginal foi comumente relatado, principalmente nas pacientes com câncer de mama avançado e durante as primeiras semanas após mudarem de um tratamento hormonal para o tratamento com **ARIMIDEX**. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada.

*** As reações adversas foram principalmente leves ou moderadas, exceto a anorexia que foi leve.

Em um amplo estudo de fase III conduzido em 9366 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama operável tratadas por 5 anos, eventos de isquemia cardiovascular foram relatados com maior frequência nas pacientes tratadas com **ARIMIDEX** comparado com as tratadas com tamoxifeno, apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa. A diferença observada foi principalmente devido a mais relatos de angina pectoris e estava associada ao sub-grupo de pacientes com doença isquêmica cardíaca pré-existente.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos (incluindo idosos): 1 mg por via oral uma vez ao dia.

Crianças: O uso de **ARIMIDEX** não é recomendado em crianças, pois a eficácia não foi estabelecida.

Insuficiência renal: Não se recomenda nenhuma alteração posológica (vide Precauções e Advertências).

Insuficiência hepática: Não se recomenda nenhuma alteração posológica (vide Precauções e Advertências).

SUPERDOSAGEM

A experiência clínica com a superdosagem acidental de **ARIMIDEX** é limitada. Não existem relatos onde a paciente tenha tomado dose superior a 60 mg. Não foram observados efeitos tóxicos nem efeitos adversos clinicamente relevantes.

Toxicidade aguda foi observada em animais com dose superior a 45 mg/kg (equivalente a 2,7 g). Foram realizados estudos clínicos com várias doses de **ARIMIDEX**, até 60 mg em dose única, administrada em voluntários sadios do sexo masculino, e até 10 mg por dia, administrados em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Essas doses foram bem toleradas. Não foi estabelecida uma dose única de **ARIMIDEX** que resulte em sintomas que ponham a vida em risco.

Não existe nenhum antídoto específico contra a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. No tratamento de uma superdosagem, deve-se considerar a possibilidade de que múltiplos agentes possam ter sido tomados. Pode-se induzir o vômito, se a paciente estiver desperta. A diálise pode ser útil, porque **ARIMIDEX** não apresenta uma elevada ligação às proteínas. Estão indicadas medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e a observação estreita da paciente.

PACIENTES IDOSAS

Vide Posologia.

MS - 1.1618.0063

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - Newark - Delaware - EUA

Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield – Cheshire - Reino Unido

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

OU

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP - Newark - Delaware - EUA

Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield – Cheshire - Reino Unido

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, Km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Embalado por: Serpac Comércio e Indústria Ltda. – São Paulo - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

Logo do SAC: 0800-0145578

ARI001