

SANDOZ

anastrozol

Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.

Comprimidos Revestidos

1 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**anastrozol**

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

anastrozol comprimidos revestidos 1 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido revestido de 1 mg contém:**

anastrozol.....1 mg
excipientes q.s.p.1 comprimido revestido
(lactose monoidratada, lactose, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, hiprolose).

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

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

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um programa extenso de estudos clínicos de fase III mostrou que **anastrozol** 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 **anastrozol** 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 **anastrozol** vs tamoxifeno na população receptor hormonal positiva prospectivamente definida.

O **anastrozol** 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 Intenção de Tratamento (IDT) e receptor hormonal positiva.

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

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

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

Em geral **anastrozol** foi bem tolerado. Os eventos adversos a seguir foram reportados independentes da causalidade. Pacientes recebendo **anastrozol** 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 **anastrozol** tiveram um aumento nos distúrbios 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 **anastrozol** e 15 para 1000 pacientes por ano com o grupo de tamoxifeno em um seguimento mediano de 68 meses. A taxa de fraturas para **anastrozol** foi menor que a média de fraturas reportadas na população pós-menopáusia de idade semelhante. A combinação de **anastrozol** e tamoxifeno não demonstrou benefício em relação à 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 **anastrozol** 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 **anastrozol**, 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 **anastrozol**. A sobrevida global foi similar para os dois grupos de tratamento.

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

O perfil de segurança de **anastrozol** 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 bifosfonado, risedronato (SABRE)

Densidade Mineral Óssea (DMO)

No estudo SABRE de fase III / IV, 234 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial com receptor hormonal positivo tratadas com **anastrozol** foram estratificadas em grupos de risco baixo, moderado e alto de fratura. Todas as pacientes receberam tratamento com vitamina D e cálcio. As pacientes do grupo de baixo risco receberam somente **anastrozol**, as pacientes do grupo de risco moderado foram randomizadas para receber **anastrozol** mais bifosfonado ou **anastrozol** mais placebo e as pacientes do grupo de alto risco receberam **anastrozol** mais bifosfonado. 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 **anastrozol** em combinação com um bifosfonado. Além disso, não foram observadas alterações na DMO no grupo de baixo risco tratado somente com **anastrozol** 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 evidências de que mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial com programação de tratamento com **anastrozol** devem ter sua condição óssea controlada de acordo com as diretrizes de tratamento disponíveis 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 **anastrozol** quanto nas pacientes tratadas com **anastrozol** mais um bifosfonado.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O **anastrozol** 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, **anastrozol** em dose diária de 1 mg, produziu supressão do estradiol superior a 80%, usando-se um método altamente sensível.

O **anastrozol** não possui atividade progestagênica, androgênica ou estrogênica.

Doses diárias de **anastrozol** 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 corticoides.

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 **anastrozol**. 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.

Em meninos com ginecomastia na puberdade, o anastrozol foi rapidamente absorvido, amplamente distribuído e eliminado lentamente (meia-vida de cerca de 2 dias). Os parâmetros farmacocinéticos em meninos foram comparáveis àqueles de mulheres na pós-menopausa. A depuração do anastrozol foi menor e a exposição foi maior em meninas, com ampla distribuição e eliminação lenta (meia-vida estimada de aproximadamente 0,8 dias).

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 tireoide 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 conseqüentes à inibição específica da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento de pacientes com anastrozol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **anastrozol** é contraindicado para grávidas, lactantes e pacientes com hipersensibilidade ao anastrozol ou a qualquer outro componente da fórmula.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não se recomenda o uso de **anastrozol** em crianças ou em mulheres na pré-menopausa porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. O **anastrozol** 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 **anastrozol**.

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

Pode ocorrer tendinite com o uso de inibidores da aromatase de terceira geração. Além disso, uma tendinite não tratada de determinado grau pode levar à ruptura do tendão. Os médicos responsáveis pelo tratamento devem monitorar os pacientes com relação a sinais e sintomas de tendinite.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: É improvável que **anastrozol** 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.

Categoria de risco na gravidez: X

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de **anastrozol** 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 **anastrozol** que também receberam outros fármacos geralmente prescritos. Não ocorreram interações clinicamente significativas com bifosfonados (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA). O tamoxifeno e/ou outros tratamentos com estrogênio não devem ser administrados concomitantemente com **anastrozol**, porque eles podem diminuir sua ação farmacológica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O **anastrozol** tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de anastrozol são brancos e circulares.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de **anastrozol** deve ser ingerido inteiro com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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

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

Insuficiência renal ou hepática: Não se recomenda nenhuma alteração posológica (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

A menos que especificado de outro modo, as categorias de frequência a seguir foram calculadas a partir do número de eventos adversos relatados 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 comuns (≥ 10%)	Vascular	Fogachos***
	Geral	Astenia***
	Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos	Artralgia e enrijecimento*** das articulações, Artrite, osteoporose
	Distúrbios do Sistema nervoso	Cefaleia***
	Distúrbios Gastrointestinais	Náusea***
	Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea***
Comuns (≥ 1% e < 10%)	Distúrbios Psiquiátricos	Depressão
	Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Queda de cabelo (alopécia)***, Reações alérgicas
	Distúrbios gastrointestinais	Diarreia***, Vômito***
	Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência***, Síndrome do Túnel do Carpo*, distúrbios sensoriais (incluindo parestesia, perda e alteração do paladar)
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento da fosfatase alcalina, da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase
	Distúrbios do sistema reprodutor e mamários	Secura vaginal***, Sangramento vaginal**/****
	Distúrbios do Metabolismo e nutrição	Anorexia***, Hipercolesterolemia***
Incomuns (≥ 0,1% e < 1%)	Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos	Dor óssea Mialgia
	Metabolismo e nutrição	Hipercalcemia (com ou sem aumento de hormônio paratireoideano)
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento de gama GT e bilirrubina, Hepatite
	Distúrbios da Pele e tecido subcutâneo	Urticária
Raras (≥ 0,01% e < 0,1%)	Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo	Dedos em gatilho
	Distúrbios de pele tecido subcutâneo	Eritema multiforme, Reações Anafilactóides, vasculite cutânea (incluindo relatos de Púrpura de Henoch-Schönlein)
Muito raras (< 0,01%)	Distúrbios de pele tecido subcutâneo	Síndrome de Stevens-Johnson, Angioedema

* Em estudos clínicos, a Síndrome do Túnel do Carpo, foi relatada em maior quantidade em pacientes recebendo **anastrozol**, 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 **anastrozol**. Se o sangramento persistir, uma avaliação adicional deve ser considerada.

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

Descrição das reações adversas selecionadas:

Eventos cardiovasculares isquêmicos: 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 **anastrozol** 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 subgrupo de pacientes com doença isquêmica cardíaca pré-existente.

Efeitos da classe dos inibidores da aromatase: foram relatados casos da seguinte reação adversa durante o tratamento com outros inibidores da aromatase de terceira geração, que também podem ocorrer durante o tratamento com **anastrozol**: tendinite.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com a superdosagem acidental de **anastrozol** 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 **anastrozol**, 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 **anastrozol** 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 **anastrozol** 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. M.S.: 1.0047.0609

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF - PR nº 17.379

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 02/07/2024.

SANDOZ

Registrado e Importado por:

Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Antonio Rasteiro Filho (Marginal PR 445), 1.920, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira

Fabricado por:

SAG Manufacturing, S.L.U.

Madri, Espanha

Embalado por:

Manantial Integra, S.L.U.

Madri, Espanha

SANDOZ



Histórico de Alteração da Bula – Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/07/2020	2460236/20-1	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/07/2020	2460236/20-1	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	27/07/2020	VERSÃO INICIAL	VPS 01	1 mg – comprimidos revestidos
08/02/2021	0515951/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	08/02/2021	0515951/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula	08/02/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DIZERES LEGAIS	VPS 02	1 mg – comprimidos revestidos
26/10/2021	4236656213	Notificação de Alteração de Texto de Bula	26/10/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula	26/10/2021	9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DIZERES LEGAIS	VPS 03	1 mg – comprimidos revestidos
29/11/2021	4700585218	Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/11/2021	4619529217	Inclusão de local de embalagem secundária	22/11/2021	DIZERES LEGAIS	VPS 04	1 mg – comprimidos revestidos
13/09/2024	1263703/24-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Advertências e Precauções Reações Adversas	VPS 05	1 mg – comprimidos revestidos
01/04/2026	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula	NA	NA	NA	NA	Alteração da identidade visual da empresa (Logo Sandoz)	VPS 06	1 mg – comprimidos revestidos