

AROTHAZY[®]

Anastrozol

Blau Farmacêutica S.A.

Comprimido revestido

1 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/2009

Arothazy[®]
anastrozol

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido. Embalagem contendo 30 ou 300 comprimidos revestidos de 1 mg.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 1 mg contém:

anastrozol 1 mg
excipientes* q.s.p. 1 comprimido revestido

*lactose monohidratada, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio e macrogol.

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Os benefícios do tratamento com Arothazy[®] foram observados em pacientes com tumores receptor hormonal positivos.

Redução da incidência de câncer de mama contralateral em pacientes recebendo Arothazy[®] 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 Arothazy[®] 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 Arothazy® 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 Arothazy® vs tamoxifeno na população receptor hormonal positiva prospectivamente definida.

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

A incidência de câncer de mama contralateral foi estatisticamente reduzida para Arothazy® comparado com tamoxifeno.

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

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

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

O perfil de segurança de Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy®, as pacientes do grupo de risco moderado foram randomizadas para receber Arothazy® mais bifosfonado ou Arothazy® mais placebo e as pacientes do grupo de alto risco receberam Arothazy® 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 Arothazy® em combinação com um bifosfonado. Além disso, não foram observadas alterações na DMO no grupo de baixo risco tratado somente com Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy® quanto nas pacientes tratadas com Arothazy® mais um bifosfonado.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

O Arothazy® não possui atividade progestagênica, androgênica ou estrogênica.

Doses diárias de Arothazy® 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 Arothazy® é rápida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem tipicamente dentro de 2 horas a partir da administração (em condições de jejum). O Arothazy® 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 Arothazy®. Depois de 7 doses (dose de 1 mg/dia), são obtidos aproximadamente 90% a 95% das concentrações plasmáticas de Arothazy® no estado de equilíbrio dinâmico. Não existem evidências de que os parâmetros farmacocinéticos de Arothazy® dependam do tempo ou da dose.

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

Em meninos com ginecomastia na puberdade, o Arothazy® 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 Arothazy® foi menor e a exposição foi maior em meninas, com ampla distribuição e eliminação lenta (meia-vida estimada de aproximadamente 0,8 dias).

O Arothazy® apresenta somente 40% de ligação às proteínas plasmáticas.

O Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy® e não foram acompanhadas por alterações tóxicas ou degenerativas.

Mutagenicidade

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

Toxicologia reprodutiva

A administração oral de Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy® 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 Arothazy®.

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 inibição específica da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento de pacientes com Arothazy®.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Arothazy® 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 Arothazy® em crianças ou em mulheres na pré-menopausa porque a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo de pacientes. O Arothazy® 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 Arothazy®.

Como o Arothazy® 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: É improvável que o Arothazy® 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.

O uso de Arothazy® é contraindicado durante a lactação.

Este medicamento contém lactose (90,00 mg/comprimido), portanto, deve ser usado com cautela em pacientes com intolerância a lactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém lactose.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: Contém o corante Dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação clínica com antipirina e cimetidina indicam que é improvável que a administração concomitante de Arothazy® 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 Arothazy® 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

O Arothazy® deve ser conservado 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: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido circular, biconvexo e branco com logo da Blau em uma das faces.

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 Arothazy® deve ser ingerido inteiro com água, de preferência no mesmo horário todos os dias.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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

Crianças: O uso de Arothazy® 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 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***
	Distúrbios psiquiátricos	Depressão
Comuns (≥ 1% e < 10%)	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)

Frequência	Sistemas	Reações Adversas
	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***
	Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseos	Dor óssea Mialgia
Incomuns (≥ 0,1% e < 1%)	Metabolismo e nutrição	Hipercalemia (com ou sem aumento de hormônio paratireoidiano)
	Distúrbios hepatobiliares	Aumento de gama GT e bilirrubina, Hepatite
	Distúrbios da Pele e tecido subcutâneo	Urticária
	Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo	Dedos em gatilho
Raras (≥ 0,01% e < 0,1%)	Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema multiforme, Reações Anafilactoides, vasculite cutânea (incluindo relatos de Púrpura de Henoch-Schönlein)
Muito raras (< 0,01%)	Distúrbios de 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 Arothazy®, 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 Arothazy®. 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 Arothazy® comparado com as tratadas com tamoxifeno, apesar desta diferença não ser estatisticamente significante. 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.

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

10. SUPERDOSE

A experiência clínica com a superdosagem acidental de Arothazy® 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 Arothazy®, 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 Arothazy® 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 o Arothazy® 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.

II) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1637.0207

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5, nº 2833.

CEP: 06705-030. Cotia, SP.

www.blau.com

Produzido por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0002-40

Avenida Ivo Mário Isaac Pires, nº 7602.

CEP: 06720-480. Cotia, SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 13/08/2021.