

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Anastrozol PLS 1 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de anastrozol.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 91 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Anastrozol PLS está indicado para:

Tratamento do cancro da mama avançado, com recetores hormonais positivos, em mulheres pós-menopáusicas.

Tratamento adjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro inicial da mama invasivo com recetores hormonais positivos.

Tratamento adjuvante do cancro inicial da mama invasivo com recetores hormonais positivos de mulheres pós-menopáusicas que receberam tratamento adjuvante com tamoxifeno durante 2 a 3 anos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A dose recomendada de Anastrozol PLS para adultos incluindo idosos é de um comprimido de 1 mg uma vez ao dia.

Em mulheres pós-menopáusicas, com cancro inicial da mama invasivo, com recetores hormonais positivos, a recomendação da duração do tratamento endócrino adjuvante é de 5 anos.

##### Populações especiais

População pediátrica

Não se recomenda a utilização de Anastrozol PLS em crianças e adolescentes devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia (ver secções 4.4 e 5.1).

#### Compromisso renal

Não se recomenda efetuar ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A administração de Anastrozol PLS, em doentes com compromisso renal grave, deverá ser feita com precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

#### Compromisso hepático

Não se recomenda efetuar ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 4.4).

#### Modo de administração

Anastrozol PLS deve ser administrado oralmente.

### 4.3 Contraindicações

Anastrozol PLS está contraindicado em:

Mulheres grávidas ou a amamentar.

Doentes com hipersensibilidade conhecida ao anastrozol ou a qualquer outro dos excipientes referidos na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização Geral

Anastrozol PLS não deve ser utilizado em mulheres pré-menopáusicas. A menopausa deve ser definida bioquimicamente (hormona luteinizante [LH], hormona de estimulação do folículo [FSH], e/ou níveis de estradiol), em qualquer doente em que existam dúvidas sobre o seu estado de menopausa. Não existem dados disponíveis para suportar a utilização de Anastrozol PLS com análogos da LHRH.

Deve ser evitada a administração concomitante de tamoxifeno ou terapêuticas contendo estrogénio com Anastrozol PLS porque podem diminuir a sua ação farmacológica (ver secções 4.4 e 5.1).

#### Efeito na densidade mineral óssea

Como Anastrozol PLS diminui os níveis de estrogénio circulante, poderá causar uma redução da densidade mineral óssea com a possível consequência do risco aumentado de fratura (ver secção 4.8).

Em mulheres com osteoporose ou que se encontram em risco de ter osteoporose, a densidade mineral óssea deve ser avaliada no início do tratamento e posteriormente em intervalos regulares. O tratamento ou profilaxia da osteoporose deve ser iniciado conforme adequado e deverá ser cuidadosamente monitorizado. A utilização de tratamentos específicos, p. ex. bifosfonatos, pode posteriormente travar a perda mineral óssea provocada pelo Anastrozol PLS em mulheres pós-menopáusicas e deverá ser considerado (ver secção 4.8).

#### Compromisso hepático

Anastrozol PLS não foi estudado em doentes com cancro da mama, com compromisso hepático moderado a grave. A exposição ao anastrozol pode ser aumentada em doentes

com compromisso hepático (ver secção 5.2); a administração de Anastrozol PLS em doentes com compromisso hepático moderado a grave deve ser feita com precaução (ver secção 4.2). O tratamento deve basear-se na avaliação benefício risco para cada doente.

#### Compromisso renal

Anastrozol PLS não foi estudado em doentes com cancro da mama com compromisso renal grave. A exposição ao anastrozol não é aumentada em doentes com compromisso renal grave ( $\text{GRF} < 30 \text{ ml/min}$ , ver secção 5.2); recomenda-se precaução na administração de Anastrozol PLS em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

#### População pediátrica

Não se recomenda a utilização de Anastrozol PLS em crianças e adolescentes, dado que a segurança e a eficácia do tratamento não foram estabelecidas neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Anastrozol PLS não deve ser utilizado em rapazes com deficiência da hormona do crescimento em adição ao tratamento com hormona do crescimento. No ensaio clínico de referência, a eficácia não foi demonstrada e a segurança não foi estabelecida (ver secção 5.1). Dado que o anastrozol reduz os níveis de estradiol, Anastrozol PLS não deve ser utilizado em raparigas com deficiência da hormona do crescimento em adição ao tratamento com hormona do crescimento. Não existem dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes.

#### Hipersensibilidade à lactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não deverão tomar este medicamento.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O anastrozol inibe as CYPs 1A2, 2C8/9 e 3A4 in vitro. Ensaio clínico com antipirina e varfarina evidenciaram que a dose de anastrozol 1 mg não inibiu significativamente o metabolismo da antipirina e da R- e S-varfarina indicando ser pouco provável que, da administração concomitante de Anastrozol PLS com outros medicamentos, resultem interações medicamentosas mediadas pelas enzimas CYP com significado clínico.

As enzimas que medeiam o metabolismo do anastrozol não foram identificadas. A cimetidina, um inibidor fraco e inespecífico das enzimas CYP, não afetou as concentrações plasmáticas de anastrozol. O efeito de inibidores potentes das CYP não é conhecido.

Uma revisão da base de dados de segurança dos ensaios clínicos não revelou interações clinicamente significativas em doentes tratadas com Anastrozol PLS, que tenham também recebido outros medicamentos frequentemente prescritos. Não se verificaram interações clinicamente significativas com bifosfonatos (ver secção 5.1).

Deve ser evitada a administração concomitante de tamoxifeno ou terapêuticas contendo estrogénio com Anastrozol PLS porque podem diminuir a sua ação farmacológica (ver secções 4.4 e 5.1).

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Anastrozol PLS em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Anastrozol PLS é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

#### Amamentação

Não existem dados sobre a utilização de Anastrozol PLS na amamentação. Anastrozol PLS é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

Os efeitos de Anastrozol PLS na fertilidade em humanos não foram estudados. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Anastrozol PLS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, uma vez que se verificaram casos de astenia e sonolência com o uso de Anastrozol PLS devem ser tomadas precauções durante a condução de veículos e no manuseamento de máquinas, enquanto esses sintomas persistirem.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela seguinte apresenta reações adversas de ensaios clínicos, estudos pós-comercialização ou notificações espontâneas. A menos que especificado, as categorias de frequência foram calculadas a partir do número de acontecimentos adversos notificados num grande estudo de fase III realizado em 9.366 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama operável, em tratamento adjuvante durante 5 anos.

As reações adversas abaixo listadas estão classificadas de acordo com a frequência e Classes de Sistemas de Órgãos (CSO). As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), e muito raros ( $< 1/10.000$ ).

As reações adversas mais frequentemente notificadas são cefaleia, afrontamentos, náuseas, erupção cutânea, artralgia, rigidez articular, artrite e astenia.

Tabela 1 Reações adversas por Classes de Sistemas de Órgãos e Frequência

Reações adversas por CSO e frequência

Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Anorexia Hipercolesterolemia
	Pouco frequentes	Hipercalcemia (com ou sem aumento da hormonaparatiroideia)
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Sonolência Síndrome do Túnel Cárpico* Perturbações sensoriais (incluindo parestesia, ageusia e disgeusia)
Vasculopatias	Muito frequentes	Afrontamentos
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Diarreia Vômitos
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Elevações da fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase
	Pouco frequentes	Elevações da gama-GT e bilirrubina Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea
	Frequentes	Enfraquecimento dos pêlos (alopécia) Reações alérgicas
	Pouco frequentes	Urticária
	Raros	Eritema multiforme Reação anafilactoide Vasculite cutânea (incluindo algumas notificações de púrpura HenochSchönlein)**
	Muito raros	Síndrome de Stevens-Johnson Angioedema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia/rigidez articular Artrite Osteoporose
	Frequentes	Dor óssea Mialgia
	Pouco frequentes	Dedo em mola
Doenças dos órgãos	Frequentes	Secura vaginal

genitais e da mama		Hemorragia vaginal***
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Depressão

\* Foram notificados casos de Síndrome do Túnel Cárpico em doentes a receber tratamento com Anastrozol em ensaios clínicos em número superior aos doentes a receber tamoxifeno. Contudo, a maioria destes acontecimentos ocorreu em doentes com fatores de risco identificados para o desenvolvimento desta condição.

\*\* Considerando que vasculite cutânea e púrpura Henoch-Schönlein não foram observadas no estudo ATAC, a categoria de frequência considerada para estas reações foi “Raros” ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) tendo como base o pior valor estimado.

\*\*\* Hemorragia vaginal foi notificada frequentemente, principalmente em doentes com cancro da mama avançado durante as primeiras semanas após mudança de terapêutica hormonal existente para tratamento com Anastrozol. Se a hemorragia persistir, deverá ser considerada avaliação adicional.

A tabela abaixo apresenta a frequência de acontecimentos adversos pré-especificados no estudo ATAC após um período mediano de acompanhamento de 68 meses, independentemente da causalidade, notificados em doentes a receberem terapêutica de estudo e até 14 dias após suspensão da terapêutica.

Tabela 2 Acontecimentos adversos pré-especificados no estudo ATAC

Acontecimentos adversos	Anastrozol (N=3.092)	Tamoxifeno (N=3.094)
Afrontamentos	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Dores/rigidez nas articulações	1.100 (35,6%)	911 (29,4%)
Perturbações do humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fadiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náuseas e vômitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fraturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fraturas da coluna vertebral, anca ou punho/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fraturas de punho/Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fraturas da coluna vertebral	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fraturas da anca	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Hemorragia vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Doença cardiovascular isquémica	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina de peito	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Enfarte do miocárdio	37 (1,2%)	34 (1,1%)

Arteriopatia coronária	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquémia miocárdica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Corrimento vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Qualquer acontecimento tromboembólico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Acontecimentos tromboembólicos venosos profundos, incluindo EP (embolia pulmonar)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Acidentes cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancro do endométrio	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Foi observada uma taxa de fraturas de 22 em cada 1.000 doentes-anos e de 15 por 1.000 doentes-anos nos grupos anastrozol e tamoxifeno, respetivamente, após um período mediano de acompanhamento de 68 meses. A taxa de fraturas observada com anastrozol é semelhante ao intervalo de notificação numa população de mulheres pós-menopáusicas de idade semelhante. A incidência de osteoporose foi de 10,5% em doentes tratadas com anastrozol, e de 7,3% em doentes tratadas com tamoxifeno. Não foi determinado se a taxa de fraturas e osteoporose observadas no estudo ATAC nas doentes em tratamento com anastrozol, reflete um efeito protetor do tamoxifeno, um efeito específico do anastrozol, ou ambos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
 (preferencialmente)  
 ou através dos seguintes contactos:  
 Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
 Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
 1749-004 Lisboa  
 Tel: +351 21 798 73 73  
 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
 E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Existe uma experiência clínica limitada de sobredosagem accidental. Em estudos em animais, o anastrozol mostrou uma toxicidade aguda baixa. Estudos clínicos foram conduzidos com várias dosagens de Anastrozol, até 60 mg, em dose única, em voluntários do sexo masculino saudáveis e até 10 mg diários, em mulheres pós-menopáusicas, com cancro da mama em estadio avançado; estas doses foram bem toleradas. Não foi estabelecida uma dose única de anastrozol que ponha um indivíduo em

risco de vida. Na eventualidade de uma sobredosagem, não existe um antídoto específico, devendo instaurar-se tratamento sintomático.

Na gestão de uma sobredosagem, deve ser tida em consideração a possibilidade de terem sido tomadas várias substâncias. Pode ser induzido o vômito caso o doente esteja em alerta. A diálise poderá ajudar dado que anastrozol não se liga fortemente às proteínas plasmáticas. Estão indicadas medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e a vigilância cuidadosa do doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.2.2.3 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Inibidores da aromatase, código ATC: L02B G03

#### Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Anastrozol PLS é um inibidor da aromatase, não esteróide, potente e muito seletivo. Em mulheres pós-menopáusicas, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenediona em estrona através do complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. A estrona é, subsequentemente, convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol circulantes produz um efeito benéfico na mulher com cancro da mama. Na mulher pós-menopáusica, Anastrozol PLS na dose diária de 1 mg, origina uma supressão do estradiol superior a 80%, avaliada por um doseamento com elevada sensibilidade.

Anastrozol PLS não possui quaisquer atividades progestagénica, androgénica ou estrogénica.

Doses diárias de Anastrozol PLS até 10 mg não têm qualquer efeito na secreção de cortisol ou de aldosterona, medidas antes ou após a realização da prova padrão da hormona

adrenocorticotrófica (ACTH). Não são, portanto, necessários suplementos de corticosteróides.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### Cancro da mama avançado

Tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama Avançado.

Foram conduzidos dois estudos clínicos duplamente cegos, controlados, de desenho similar (Estudo 1033IL/0030 e Estudo 1033IL/0027) com o objetivo de avaliar a eficácia de anastrozol comparativamente a tamoxifeno para tratamento de primeira linha de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático positivo para o recetor de estrogénio ou recetor hormonal desconhecido.



Um total de 1.021 doentes foram aleatorizadas para receber 1 mg de anastrozol uma vez por dia ou 20 mg de tamoxifeno uma vez por dia. Os objetivos primários para ambos os ensaios foram o tempo livre de progressão da doença, a taxa objetiva de resposta tumoral, e segurança.

Para os objetivos primários, o estudo 1033IL/0030 mostrou que anastrozol apresentou uma vantagem estatisticamente significativa relativamente a tamoxifeno para o tempo livre de progressão da doença (Taxa de risco (HR) 1,42; Intervalo de Confiança (IC) a 95% [1,11; 1,82], Tempo mediano até à progressão da doença de 11,1 e 5,6 meses para anastrozol e tamoxifeno, respetivamente,  $p=0,006$ ); a taxa objetiva de resposta tumoral foi similar para anastrozol e tamoxifeno. O estudo 1033IL/0027 mostrou que anastrozol e tamoxifeno obtiveram taxas objetivas de resposta tumoral e tempo livre de progressão da doença similares. Resultados dos objetivos indesejáveis suportaram os resultados dos objetivos primários de eficácia. Ocorreram poucas mortes entre os grupos de tratamento de ambos os estudos para serem retiradas conclusões sobre as diferenças na sobrevivência global.

Tratamento de segunda linha em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado

Anastrozol foi estudado em dois estudos clínicos controlados (Estudo 0004 e Estudo 0005) em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado com progressão da doença após terapêutica com tamoxifeno tanto para cancro da mama avançado ou inicial. Foram aleatorizadas um total de 764 doentes para receber tanto uma dose diária única de 1 mg ou 10 mg de anastrozol ou 40 mg de acetato de megestrol quatro vezes ao dia. O tempo livre de progressão da doença e taxas objetivas de resposta tumoral foram as variáveis de eficácia primárias. A taxa de doença estável prolongada (mais de 24 semanas), a taxa de progressão e sobrevivência foram também calculadas. Em ambos os estudos não ocorreram diferenças significativas entre os braços de tratamento no que respeita a qualquer um dos parâmetros de eficácia.

Tratamento adjuvante de cancro da mama inicial invasivo em doentes com recetores hormonais positivos.

Num estudo de fase III de grandes dimensões realizado em 9.366 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama operável tratadas durante 5 anos (ver a seguir), anastrozol mostrou ser estatisticamente superior ao tamoxifeno em termos de sobrevida livre de doença. Foi observada uma maior magnitude do efeito do benefício na sobrevida livre de doença favorável ao anastrozol versus tamoxifeno, na população com recetores hormonais positivos definida prospetivamente

Tabela 3 Resumo dos parâmetros de avaliação final do ATAC: análise após 5 anos de tratamento

Parâmetros de avaliação final de eficácia	Número de acontecimento (frequência)			
	População com intenção de tratar		Tumores com Recetores hormonais positivos	
	Anastrozol	Tamoxifeno	Anastrozol	Tamoxifeno

	(N=3.125)	(N=3.116)	(N=2.618)	(N=2.598)
Sobrevida livre de doença	575(18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	575(18,4)
Taxa de risco (HR)	0,87		0,83	
IC a 95% bilateral	0,78 a 0,97		0,73 a 0,94	
Valor-p	0,0127		0,0049	
Sobrevida livre de doença à distância <sup>b</sup>	500(16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Taxa de risco (HR)	0,94		0,93	
IC a 95% bilateral	0,83 a 1,06		0,80 a 1,07	
Valor-p	0,2850		0,2838	
Tempo até à recorrência <sup>c</sup>	402(12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Taxa de risco (HR)	0,79		0,74	
IC a 95% bilateral	0,70 a 0,90		0,64 a 0,87	
Valor-p	0,0005		0,0002	
Tempo até à recorrência à distância <sup>d</sup>	324(10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Taxa de risco (HR)	0,86		0,84	
IC a 95% bilateral	0,74 a 0,99		0,70 a 1,00	
Valor-p	0,0427		0,0559	
Cancro da mama primário contralateral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Razão de probabilidades (OR)	0,59		0,47	
IC a 95% bilateral	0,39 a 0,89		0,30 a 0,76	
Valor-p	0,0131		0,0018	
Sobrevida global e	411(13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Taxa de risco (HR)	0,97		0,97	
IC a 95% bilateral	0,85 a 1,12		0,83 a 1,14	
Valor-p	0,7142		0,7339	

a Sobrevida livre de doença inclui acontecimentos de recorrência e é definida como o primeiro registo de recorrência loco-regional ou distante, novo cancro da mama contralateral ou morte (por qualquer causa).

b Sobrevida livre de doença à distância é definida como o primeiro registo de recorrência distante ou morte (por qualquer causa).

c Tempo até à recorrência é definida como o primeiro registo de recorrência loco-regional ou distante, novo cancro da mama contralateral ou morte por cancro da mama.

d Tempo até à recorrência à distância é definida como o primeiro registo de recorrência distante ou morte por cancro da mama.

e Número (%) de doentes que morreram.

A associação de anastrozol e tamoxifeno não demonstrou nenhum benefício de eficácia comparativamente a tamoxifeno quer para todos os doentes, quer para a população com recetores hormonais positivos. Este braço de tratamento foi suspenso do estudo. Com

uma atualização do seguimento na mediana de 10 anos, a comparação a longo prazo dos efeitos do tratamento de anastrozol relativamente a tamoxifeno mostraram ser consistentes com análises anteriores.

Tratamento adjuvante do cancro inicial invasivo da mama para doentes com recetores hormonais positivos em tratamento adjuvante com tamoxifeno.

Num estudo de fase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) realizado em 2.579 mulheres pós-menopáusicas com cancro inicial da mama com recetores hormonais positivos, que fizeram cirurgia com ou sem radioterapia e sem quimioterapia (ver a seguir), a mudança para anastrozol após 2 anos de tratamento adjuvante com tamoxifeno foi estatisticamente superior em termos de sobrevida livre de doença comparativamente às doentes que continuaram com tamoxifeno, após um período mediano de acompanhamento de 24 meses.

Tabela 4 Resumo dos resultados e dos parâmetros de avaliação final do estudo ABCSG

Parâmetros de avaliação final de eficácia	Número de acontecimentos (frequência)	
	Anastrozol (N=1.297)	Tamoxifeno (N=1.282)
Sobrevida livre de doença	65 (5,0)	93 (7,3)
Taxa de risco (HR)	0,67	
IC a 95% bilateral	0,49 a 0,92	
Valor-p	0,014	
Tempo até qualquer recorrência	36 (2,8)	66 (5,1)
Taxa de risco (HR)	0,53	
IC a 95% bilateral	0,35 a 0,79	
Valor-p	0,002	
Tempo até recorrência à distância	22 (1,7)	41 (3,2)
Taxa de risco (HR)	0,52	
IC a 95% bilateral	0,31 a 0,88	
Valor-p	0,015	
Novo cancro da mama primário contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Razão de probabilidades (OR)	0,46	
IC a 95% bilateral	0,19 a 1,13	
Valor-p	0,090	
Sobrevida global	43 (3,3)	45 (3,5)
Taxa de risco (HR)	0,96	
IC a 95% bilateral	0,63 a 1,46	
Valor-p	0,840	

Dois outros estudos semelhantes (GABG/ARNO 95 e ITA), num dos quais as doentes fizeram cirurgia e quimioterapia, bem como a análise combinada do ABCSG 8 e do GABG/ARNO 95, suportam estes resultados.

O perfil de segurança do anastrozol nestes 3 estudos foi consistente com o perfil de segurança conhecido, já estabelecido para mulheres pós-menopáusicas com cancro inicial da mama com recetores hormonais positivos.

#### Densidade Mineral Óssea (DMO)

No estudo de fase III/IV (Study of Anastrozol with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), 234 mulheres pós-menopáusicas com cancro inicial da mama com recetores hormonais positivos a quem foi atribuído tratamento com anastrozol 1 mg/dia, foram estratificadas por grupos de risco, baixo, moderado e elevado, de acordo com o risco existente de fratura de fragilidade. A variável de eficácia primária foi a análise da densidade mineral óssea na coluna lombar, usando a medição por DEXA. Todas as doentes receberam tratamento com vitamina D e cálcio. As doentes incluídas no grupo de risco baixo receberam anastrozol isoladamente (N=42), as doentes incluídas no grupo de risco moderado receberam Anastrozol PLS e risedronato 35 mg uma vez por semana (N=77) ou anastrozol placebo (N=77) e as doentes incluídas no grupo de risco elevado receberam anastrozol e risedronato 35 mg uma vez por semana (N=38). A variável de avaliação primária foi a alteração do valor inicial da densidade mineral óssea na coluna lombar aos 12 meses.

A análise principal aos 12 meses mostrou que as doentes já com risco moderado a elevado de fratura de fragilidade não revelaram diminuição na sua densidade mineral óssea (avaliada pela densidade mineral óssea da coluna lombar usando a medição por DEXA) quando tratadas com anastrozol 1 mg/dia em combinação com risedronato 35 mg uma vez por semana. Adicionalmente, observou-se uma diminuição da DMO, que não foi estatisticamente significativa, no grupo de baixo risco tratado com anastrozol 1 mg/dia isoladamente. Estes resultados refletiram-se na variável de eficácia secundária, de alteração do valor inicial da DMO da anca total aos 12 meses.

Este estudo fornece evidência de que o uso de bifosfonatos pode ser considerado na gestão da possível perda de densidade mineral óssea nas mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama inicial que se prevê serem tratadas com anastrozol.

#### População pediátrica

Anastrozol PLS não está indicado para utilização em crianças e adolescentes. A eficácia não foi estabelecida nas populações pediátricas estudadas (ver a seguir). O número de crianças tratadas foi demasiado limitado para se retirarem quaisquer conclusões fiáveis sobre segurança. Não existem dados disponíveis sobre os potenciais efeitos a longo prazo do tratamento com Anastrozol PLS em crianças e adolescentes (ver também secção 5.3).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com anastrozol em um ou vários subgrupos da população pediátrica de baixa estatura devido a deficiência da hormona do crescimento (GHD), testotoxicose, ginecomastia e síndrome de McCune-Albright (ver secção 4.2).

Baixa estatura devido a Deficiência da Hormona do Crescimento

Um estudo aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico, avaliou 52 rapazes na puberdade (com idades entre os 11 e os 16 anos, inclusive) com GHD tratados durante 12 a 36 meses com anastrozol 1 mg/dia ou placebo em associação com hormona do crescimento. Apenas 14 indivíduos com Anastrozol completaram os 36 meses de tratamento.

Não se observou diferença estatisticamente significativa face ao placebo para os parâmetros relacionados com o crescimento: altura prevista em adulto, altura, pontuação do desvio padrão da altura e velocidade da altura. Não se encontravam disponíveis dados finais sobre a altura. Embora o número de crianças tratadas tenha sido demasiado limitado para se retirarem quaisquer conclusões fiáveis sobre segurança, observou-se um aumento no índice de fraturas e uma tendência para redução da densidade mineral óssea no grupo do anastrozol em comparação com placebo.

#### Testotoxicose

Um estudo aberto, não comparativo, multicêntrico, avaliou 14 doentes masculinos (com 2 a 9 anos de idade) com puberdade precoce familiar masculina, também conhecida como testotoxicose, tratada com uma associação de anastrozol bicalutamida. O objetivo primário foi avaliar a eficácia e segurança deste regime de associação durante 12 meses. Treze dos 14 doentes recrutados completaram os 12 meses de tratamento de associação (um doente interrompeu no seguimento).

Não houve diferença significativa no índice de crescimento após 12 meses de tratamento, relativamente ao índice de crescimento durante os 6 meses anteriores à participação no estudo.

#### Estudos de ginecomastia

O ensaio 0006 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, multicêntrico, realizado em 82 rapazes na puberdade (com idades entre 11-18 anos, inclusive) com ginecomastia durante um período superior a 12 meses, tratados com anastrozol 1 mg/dia ou placebo diário até 6 meses. Não foi observada uma diferença significativa no número de doentes que apresentaram uma redução de 50% ou superior no volume total da mama após 6 meses de tratamento entre anastrozol 1 mg e o grupo de placebo.

O ensaio 0001 foi um estudo farmacocinético, aberto, de dose múltipla, de anastrozol 1 mg/dia, em 36 rapazes na puberdade com ginecomastia com uma duração inferior a 12 meses. Os objetivos indesejáveis foram os de avaliar a proporção de doentes com reduções do valor inicial no volume calculado de ginecomastia de ambas as mamas, em combinação com pelo menos 50% entre o dia 1 e ao fim de 6 meses de tratamento, bem como a tolerabilidade e segurança dos doentes. Foi observada uma redução do volume total da mama de 50%, ou superior em 56% (20/36) dos rapazes aos 6 meses.

#### Estudo no Síndrome de McCune-Albright

O ensaio 0046 foi um estudo internacional, multicêntrico, aberto, exploratório, de Anastrozol em 28 raparigas (idade 2 a  $\leq 10$  anos) com Síndrome de McCune-Albright (SMA). O objetivo primário foi de avaliar a segurança e eficácia de anastrozol 1 mg/dia em doentes com SMA. A eficácia do tratamento em estudo baseou-se na proporção de doentes que preenchiam os critérios bem definidos relativos a hemorragia vaginal, idade

óssea e velocidade de crescimento. Não se observou nenhuma alteração estatisticamente significativa na frequência de dias de hemorragia vaginal durante o tratamento. Não se verificaram alterações clinicamente significativas no estadio Tanner, volume médio do ovário e média do volume uterino. Não foi observada nenhuma alteração estatisticamente significativa na taxa de aumento da idade óssea durante o tratamento em comparação com a taxa no início do tratamento. A taxa de crescimento (em cm/ano) foi significativamente reduzida

( $p < 0,05$ ) desde o pré-tratamento, do mês 0 ao mês 12, e desde o pré-tratamento até aos segundos 6 meses (do mês 7 ao mês 12).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A absorção do anastrozol é rápida e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem geralmente dentro de 2 horas após a administração (em jejum). A ingestão de alimentos diminui ligeiramente a taxa mas não a extensão da absorção. Não é provável que esta pequena alteração na taxa de absorção altere, com significado clínico, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio, durante a administração de uma dose diária de Anastrozol PLS comprimidos. Aproximadamente 90 a 95% das concentrações plasmáticas do anastrozol em estado de equilíbrio foram atingidas após 7 doses diárias, e a acumulação é 3- a 4- vezes. Não se demonstrou dependência dos parâmetros farmacocinéticos do anastrozol das variáveis tempo ou dose.

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

### Distribuição

O anastrozol liga-se apenas em 40% às proteínas plasmáticas.

### Eliminação

O anastrozol é eliminado lentamente com um tempo de semivida de eliminação plasmático de 40 a 50 horas. O anastrozol é extensamente metabolizado nas mulheres pós-menopáusicas com menos de 10% da dose excretada, não alterada, na urina, 72 horas após a toma. O metabolismo do anastrozol ocorre por Ndesalquilação, hidroxilação e glucoronidação. Os metabolitos são excretados primariamente pela via urinária. O triazol, o principal metabolito no plasma, não inibe a aromatase.

### Compromisso renal e hepático

A depuração aparente (CL/F) de anastrozol, após administração oral, foi aproximadamente 30% inferior em voluntários com cirrose hepática estável comparativamente ao controlo (Estudo 1033IL/0014). Contudo as concentrações plasmáticas de anastrozol em voluntários com cirrose hepática estavam dentro dos limites de concentrações observadas em voluntários saudáveis noutros ensaios.

Concentrações plasmáticas de anastrozol observadas em ensaios de eficácia de longa-duração, em doentes com compromisso hepático, estavam dentro dos limites de

concentrações plasmáticas de anastrozol observadas em doentes sem compromisso hepático.

A depuração aparente (CL/F) de anastrozol, após administração oral, não foi alterada em voluntários com compromisso renal grave (GFR < 30 ml/min) no Estudo 1033IL/0018, consistente com o facto do anastrozol ser eliminado primeiro por metabolismo. Concentrações plasmáticas do anastrozol observadas em ensaios de eficácia de longa-duração, em doentes com compromisso renal, estavam dentro dos limites de concentrações plasmáticas do anastrozol observadas em doentes sem compromisso renal. Recomenda-se precaução na administração de Anastrozol PLS em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 4.4).

#### População pediátrica.

Em rapazes com ginecomastia pubertária (10-17 anos), o anastrozol foi rapidamente absorvido, amplamente distribuído, e foi lentamente eliminado com uma semivida de aproximadamente 2 dias. A depuração do anastrozol foi mais baixa nas raparigas (3-10 anos) do que nos rapazes mais velhos e a exposição foi superior. Nas raparigas, o anastrozol foi amplamente distribuído e lentamente eliminado.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva para a população indicada.

#### Toxicidade aguda

Nos estudos em animais a toxicidade só foi observada em doses elevadas. Em estudos de toxicidade aguda efetuados em roedores, a dose letal média de anastrozol foi superior a 100 mg/kg/dia por via oral e superior a 50 mg/kg/dia por via intraperitoneal. Num estudo de toxicidade aguda por via oral em cães, a dose letal média foi superior a 45 mg/kg/dia.

#### Toxicidade crónica

Nos estudos em animais os efeitos adversos só foram observados em doses elevadas. O rato e o cão foram as espécies escolhidas para os estudos de toxicidade com doses múltiplas. Nos estudos de toxicidade, não se estabeleceram, para o anastrozol, níveis posológicos sem efeito tóxico, mas os efeitos observados com doses baixas (1 mg/kg/dia) e doses médias (no cão: 3 mg/kg/dia; no rato: 5 mg/kg/dia) foram relacionados quer com as propriedades farmacológicas quer com as propriedades de indução enzimática do anastrozol e não se acompanharam de alterações tóxicas ou degenerativas.

#### Mutagenicidade

Os estudos de toxicidade genética com o anastrozol demonstraram que o fármaco não é mutagénico ou clastogénico.

## Toxicidade reprodutiva

Num estudo de fertilidade ratos machos recém desmamados receberam, através da água que bebiam, doses orais de 50 ou 400 mg/l de anastrozol durante 10 semanas.

As concentrações plasmáticas médias medidas foram 44,4 ( $\pm 14,7$ ) ng/ml e 165 ( $\pm 90$ ) ng/ml, respetivamente. A capacidade de acasalamento foi negativamente afetada em ambos os grupos de dose, enquanto que uma redução da fertilidade só foi evidente na dose de 400 mg/l. A redução foi transitória dado que todos os parâmetros de acasalamento e fertilidade foram semelhantes aos valores do grupo de controlo após um período de recuperação sem tratamento de 9 semanas.

A administração de anastrozol, por via oral, a ratos fêmea causou uma elevada incidência de infertilidade com 1 mg/kg/dia e um aumento de perda pré-implantação com 0,02 mg/kg/dia. Estes efeitos ocorreram com doses clinicamente relevantes.

Um efeito no ser humano não pode ser excluído. Estes efeitos foram relacionados com a farmacologia do composto e reverteram completamente após um período de suspensão do medicamento por 5 semanas.

A administração oral de anastrozol, a ratos e coelhos fêmeas grávidas não determinou efeitos teratogénicos com doses até, respetivamente, 1,0 e 0,2 mg/kg/dia. Os efeitos que foram observados (aumento do volume da placenta no rato e aborto no coelho) relacionaram-se com a farmacologia do medicamento.

A sobrevivência da descendência de ratos aos quais foi administrado anastrozol em doses de 0,02 mg/kg/dia e superiores (do Dia 17 de gravidez até ao Dia 22 após o parto) esteve comprometida. Estes efeitos estiveram relacionados com os efeitos farmacológicos do composto no parto. Não se verificaram efeitos adversos no comportamento ou performance reprodutiva da primeira geração de descendentes atribuíveis ao tratamento materno com anastrozol.

## Carcinogenicidade

Um estudo de oncogenicidade de 2 anos, em ratos, resultou num aumento da incidência de neoplasmas hepáticos e pólipos do estroma uterino nas fêmeas e adenomas da tiróide em machos, apenas com doses elevadas (25 mg/kg/dia). Estas alterações ocorreram com doses que representam uma exposição 100 vezes superior à que ocorre em humanos, com doses terapêuticas e não são consideradas clinicamente relevantes para o tratamento de doentes com anastrozol.

Um estudo de oncogenicidade de 2 anos, em ratos, resultou na indução de tumores do ovário benignos e perturbações na incidência de neoplasmas linforeticulares (menos sarcomas histiocíticos em fêmeas e mais mortes resultante de linfomas).

Considera-se que estas alterações são efeitos específicos da inibição da aromatase em ratos e não são clinicamente relevantes para o tratamento de doentes com anastrozol.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes



Lactose mono-hidratada  
Povidona  
Carboximetilamido sódico  
Estearato de magnésio  
Hipromelose  
Macrogol 6000  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não necessita de precauções especiais.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC - Alu

Embalagens de 20 e 30, comprimidos revestidos por película.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PLS Pharma, Produtos Farmacêuticos Lda.

Estrada de paço de Arcos,

Edifício Espaço, nº 9 2F

2770-218 Paço de Arcos

PortugalPLS

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: .... – 20 comprimidos revestidos por película, 1 mg, blister de PVC/PVDC - Alu

Nº de registo .... – 30 comprimidos revestidos por película, 1 mg, blister de PVC/PVDC - Alu

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM 12-03-2021 INFARMED
---------------------------------------

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO