CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Cermaz
(anastrozol)

Comprimido revestido
1 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAUDE

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
CERMAZ
anastrozol

APRESENTAÇÃO
Comprimidos revestidos de 1 mg em embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO
ADULTO
COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido contém:
anastrozol ……. 1 mg
excipientes……q.s.p 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa.
Os benefícios do tratamento com o 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 o 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 o 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 o anastrozol foi bem tolerado. Os eventos adversos a seguir foram reportados independentes da causalidade. Pacientes recebendo o 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-menopáusica 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 o 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 sobrevida das ninhadas das ratas que receberam anastrozol em doses ≥0,02 mg/kg/dia (a partir do 17° dia de gestação ao 22ºdia 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 consequentes à da inibição específica da aromatase em camundongo, sem relevância clínica no tratamento de pacientes com anastrozol.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Cermaz 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 do medicamento**.**

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática

Como o 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.

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

Não se sabe se anastrozol é excretado no leite humano. Lactantes não devem amamentar durante o tratamento e por

pelo menos 2 semanas após a última dose.

Atenção: contém 92 mg de lactose monoidratada/comprimido revestido.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânico, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

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

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

Cermaz 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.

Características organolépticas
Os comprimidos revestidos de **Cermaz** são brancos e biconvexos.

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. Adultos (incluindo idosas): 1 mg por via oral uma vez ao dia.
Crianças: O uso de **Cermaz** 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***
	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)
	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	Hipercalcemia (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 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.

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 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 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

Reg. MS - 1.0298.0579
Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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