

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien, Áustria	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	AstraZeneca Pharmaceuticals AB, S-15185 Södertälje, Sweden	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Chipre	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund, Denmark	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	AstraZeneca UK Ltd. 2 Kingdom Street, London W2 6BD, United KingdomReino	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX France	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postanschrift 22876 Wedel Germany	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai ut 134- 146 Hungary	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Islândia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Irlanda	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United KingdomReino	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Letónia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Lituânia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Países Baixos	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Innspurten 15, 0663 OSLO, Postboks 6050 Etterstad 0601, OSLO Norway	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º7, Queluz de Baixo, 2730-097 Barcarena, Portugal	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Roménia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton, LU1 3LU United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Eslováquia	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Estado-Membro EU/EEA	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome (de fantasia)	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Eslovénia	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street, London W2 6BD United Kingdom	Arimidex 1mg filmsko obložene tablete	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Arimidex	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Arimidex

O Arimidex (anastrozol) é um inibidor da aromatase não-esteróide altamente selectivo. Nas mulheres pós-menopáusicas, o estradiol é produzido essencialmente a partir da conversão da androstenediona em estrona pelo complexo enzimático aromatase nos tecidos periféricos. A estrona é subsequentemente convertida em estradiol. Foi demonstrado que a redução dos níveis de estradiol em circulação gera um efeito benéfico nas mulheres com cancro da mama.

O Arimidex começou por ser aprovado em 1995 no Reino Unido e, através de um PRM, na Alemanha, Áustria, Espanha, Itália e Portugal. Em todos os outros países da UE, a aprovação foi concedida através de procedimentos nacionais.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento acima mencionado, a Comissão Europeia notificou o CHMP/Agência Europeia de Medicamentos relativamente a um procedimento oficial de consulta previsto no artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os RCM autorizados a nível nacional e assim harmonizar os RCM divergentes em toda a UE.

Aspectos relativos à qualidade

Os módulos de qualidade do pedido de Autorização de Introdução no Mercado de Arimidex Comprimidos foram harmonizados e actualizados do formato de Informação aos Requerentes (NTA) para o formato de Documento Técnico Comum (CTD).

Especificações

A especificação da substância activa foi harmonizada e inclui os seguintes testes: descrição, identificação, claridade da solução, cinzas sulfatadas, teor em água, dosagem, substâncias aparentadas, solvente residual, metais pesados, área de superfície específica e microscopia.

O requerente terá de garantir a conformidade com a monografia relevante da Farmacopeia Europeia do anastrozol, actualmente em revisão.

A especificação da substância activa está em conformidade com todas as directrizes e normas relevantes.

A especificação do medicamento foi harmonizada e inclui os seguintes testes: descrição, peso médio, identidade, dissolução, conteúdo, uniformidade do conteúdo, teor em água, produtos de degradação, identificação do dióxido de titânio e qualidade microbiana.

A especificação do medicamento está em conformidade com todas as directrizes e normas relevantes.

Estabilidade

Foram apresentados os dados de estabilidade relativos aos lotes à escala de produção da substância activa e do medicamento já aprovado em alguns Estados-Membros. Em todos os casos, os resultados situaram-se dentro das especificações aprovadas.

A substância activa mantém-se estável nas condições especificadas no dossiê.

Os comprimidos de Arimidex são muito estáveis nas condições recomendadas na Informação do Medicamento, ou seja, “conservar a temperatura inferior a 30 °C”.

Fabricante

A lista de fabricantes na versão harmonizada do dossier foi actualizada, não tendo incluído os locais que deixaram de produzir o medicamento.

Aspectos clínicos

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

As indicações eram essencialmente as mesmas, mas estavam formuladas de forma diferente nos diversos países. Para harmonizar os RCM para o Arimidex, foram acordadas as seguintes indicações terapêuticas:

- ***Tratamento do cancro da mama avançado positivo ao receptor hormonal em mulheres pós-menopáusicas***

Na proposta inicial, o titular da AIM sugeriu a seguinte redacção: *Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres pós-menopáusicas. A eficácia não foi demonstrada em doentes negativas ao receptor do estrogénio, excepto no caso de terem apresentado uma resposta clínica positiva prévia ao tamoxifeno.* Contudo, o CHMP considerou que este facto poderia ser mal interpretado, dado que implicava um efeito nas doentes negativas ao receptor hormonal quando, na realidade, reflectia apenas os critérios de inclusão dos estudos clínicos. Os inibidores da aromatase demonstraram eficácia nas doentes positivas ao receptor do estrogénio e demonstraram eficácia reduzida nas doentes negativas ao receptor hormonal, tal como poderia ser previsto com base no mecanismo de acção.

- ***Tratamento adjuvante do cancro da mama invasivo precoce positivo ao receptor hormonal em mulheres pós-menopáusicas***

Actualmente, a maioria dos Estados-Membros apresenta a mesma redacção ou uma redacção dentro do mesmo significado relativamente a esta indicação. A inclusão do termo “*invasivo*” é fundamentada por dados do estudo sobre o Arimidex, Tamoxifeno, Isoladamente ou em Associação (ATAC), no qual foram avaliadas 9366 doentes de 381 centros no mundo inteiro (3125 atribuídas aleatoriamente ao anastrozol 1 mg isoladamente, 3116 atribuídas aleatoriamente ao tamoxifeno 20 mg isoladamente e 3125 atribuídas aleatoriamente ao anastrozol mais tamoxifeno). Um dos principais critérios de inclusão para este estudo foi cancro da mama *invasivo* operável histologicamente comprovado. Num número reduzido de países, a indicação inclui referências à redução da incidência de cancro da mama contralateral, com base num parâmetro de avaliação final secundário do estudo ATAC, previamente referido. O CHMP tomou conhecimento de que o titular da AIM não sugeriu a sua inclusão enquanto parte da indicação harmonizada e concordou com este dado. Uma referência à redução da incidência de cancro da mama contralateral não aumentaria a população de doentes e, por conseguinte, só deveria ser incluída na secção 5.1 do RCM.

- ***Tratamento adjuvante do cancro da mama invasivo precoce positivo ao receptor hormonal em mulheres pós-menopáusicas que receberam 2 a 3 anos de tamoxifeno adjuvante***

Relativamente a esta indicação, existe uma redacção idêntica em 19 dos 29 países onde o Arimidex foi aprovado. Os restantes 10 países não têm, actualmente, qualquer texto nesse sentido. A indicação

proposta é fundamentada por um ensaio de fase III (Grupo do estudo austríaco sobre o cancro da mama e o cancro colo-rectal - *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG]* 8) realizado em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama precoce positivo ao receptor hormonal. As doentes que mudaram para o Arimidex ao fim de 2 anos de tratamento adjuvante com tamoxifeno apresentaram uma melhoria significativa da sobrevida sem doença, em comparação com as doentes mantidas no tamoxifeno.

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para esta secção. A duração de tratamento recomendada de 5 anos é justificada pelos resultados do estudo ATAC, no qual se comparou a eficácia do tratamento adjuvante com o Arimidex com o tratamento adjuvante com tamoxifeno. A redacção da posologia não diferia de forma significativa nos diversos Estados-Membros mas as recomendações sobre a utilização na insuficiência renal e hepática não se encontravam harmonizadas. A redacção final adoptada sobre a utilização na insuficiência renal e hepática passa a ser a seguinte:

Insuficiência renal

Não se recomenda qualquer alteração da dose nas doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. Nas doentes com insuficiência renal grave, a administração do Arimidex deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática

Não se recomenda qualquer alteração da dose em doentes com doença hepática ligeira. É aconselhada precaução nas doentes com insuficiência hepática moderada a grave (ver secção 4.4).

Secção 4.3 Contra-indicações

O titular da AIM apresentou uma proposta para a secção 4.3 baseada nas contra-indicações actualmente existentes nos diferentes países. O Comité considerou que a maioria das contra-indicações propostas não era adequada, dado que reflectiam mais a ausência de dados relevantes do que contra-indicações absolutas. “Mulheres pré-menopáusicas” e “doentes com terapêutica concomitante com tamoxifeno” foram eliminados desta secção e as informações foram movidas para a secção 4.4. As informações sobre a insuficiência renal grave e insuficiência hepática moderada ou grave foram igualmente movidas para a secção 4.4 dado que, com base nos estudos mais recentes, não se prevê um aumento significativo da exposição com a insuficiência renal, só se tendo observado um aumento reduzido da exposição nas doentes com insuficiência hepática. O CHMP adoptou a seguinte redacção para esta secção:

O Arimidex está contra-indicado em:

- *Mulheres grávidas ou em período de aleitamento.*
- *Doentes com hipersensibilidade conhecida ao anastrozol ou a qualquer um dos excipientes, tal como referido na secção 6.1.*

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM para a secção 4.4 e concordou com a maioria do conteúdo. Foram sugeridas advertências revistas sobre a insuficiência renal e hepática.

Após a administração oral, a depuração aparente (CL/F) do anastrozol não sofreu qualquer alteração em voluntárias com insuficiência renal grave (GFR <30 ml/min) no estudo 1033IL/0018, consistente com o facto de o anastrozol ser eliminado essencialmente por via metabólica. Por conseguinte, na sequência do pedido da CHMP, a advertência proposta sobre a insuficiência renal foi revista de modo

a reflectir o facto de a exposição ao anastrozol não aumentar nas doentes com insuficiência renal grave mas, ainda assim, a administração nessas doentes deve ser efectuada com precaução.

No estudo 1033IL/0014, após a administração oral, a depuração aparente (CL/F) do anastrozol foi cerca de 30 % mais baixa em voluntárias com cirrose hepática estável, apesar de as concentrações plasmáticas do anastrozol nas voluntárias com cirrose hepática se situarem dentro do intervalo de concentrações observado em participantes normais noutros ensaios. Por conseguinte, o CHMP concluiu que deveria ser realçada a falta de dados na insuficiência hepática moderada a grave mas que, considerando o facto de o medicamento constituir um tratamento que potencialmente pode salvar vidas, seria mais aconselhável uma advertência do que uma contra-indicação. A administração do Arimidex a doentes com insuficiência hepática deve ser efectuada com precaução.

Num país, o RCM incluía a advertência “*observaram-se ligeiros aumentos do colesterol total em doentes tratadas com o Arimidex. As mulheres com doença coronária confirmada ou factores de risco devem ser sujeitas a monitorização dos lípidos e devem ser tratadas de acordo com as normas orientadoras em vigor*”. O CHMP apoiou a proposta do titular da AIM de não incluir esta advertência na redacção harmonizada, na medida em que os estudos clínicos publicados não indicam um aumento significativo do colesterol total ou colesterol LDL, nem uma diminuição do colesterol HDL após a utilização do Arimidex.

A redacção final adoptada para esta secção foi a seguinte:

Generalidades

O Arimidex não deve ser utilizado em mulheres pré-menopáusicas. A menopausa deve ser definida por meios bioquímicos (níveis da hormona luteinizante [LH], hormona folículo-estimulante [FSH] e/ou estradiol) em qualquer doente relativamente à qual existam dúvidas quanto ao facto de se encontrar na menopausa. Não existem dados que fundamentem a utilização do Arimidex com análogos da LHRH.

Deve ser evitada a administração concomitante de terapêuticas contendo tamoxifeno ou estrogénio com o Arimidex, dado que essa associação pode diminuir a sua acção farmacológica (ver secção 4.5 e 5.1).

Efeito na densidade mineral óssea

Na medida em que diminui os níveis de estrogénio em circulação, o Arimidex pode causar uma redução da densidade mineral óssea, com um conseqüente aumento possível do risco de fractura (ver secção 4.8).

As mulheres com osteoporose ou risco de osteoporose devem avaliar formalmente a densidade mineral óssea no início do tratamento e, posteriormente, a intervalos regulares. O tratamento ou a profilaxia da osteoporose deve ser iniciado conforme adequado e cuidadosamente monitorizado. A utilização de tratamentos específicos como, por exemplo, bisfosfonatos, pode parar a perda mineral óssea adicional causada pelo Arimidex nas mulheres pós-menopáusicas e, como tal, pode ser ponderada (ver secção 4.8).

Insuficiência hepática

O Arimidex não foi estudado em doentes com cancro da mama e insuficiência hepática moderada ou grave. A exposição ao anastrozol pode aumentar nas doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2); a administração do Arimidex em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.2). O tratamento deve basear-se numa avaliação benefício-risco relativa a cada doente.

Insuficiência renal

O Arimidex não foi estudado em doentes com cancro da mama e insuficiência renal grave. A exposição ao anastrozol não aumenta nas doentes com insuficiência renal grave (GRF <30 ml/min, ver secção 5.2); nas doentes com insuficiência renal grave, a administração do Arimidex deve ser efectuada com precaução (ver secção 4.2).

População pediátrica

O Arimidex não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes, dado que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

O Arimidex não deve ser utilizado em rapazes com deficiência de hormona de crescimento, como adjuvante do tratamento com a hormona de crescimento. No ensaio clínico referencial, a eficácia não foi demonstrada e a segurança não foi estabelecida (ver secção 5.1). Na medida em que o anastrozol reduz os níveis de estradiol, o Arimidex não deve ser utilizado em raparigas com deficiência de hormona de crescimento, como adjuvante do tratamento com a hormona de crescimento. Não estão disponíveis dados sobre a segurança a longo prazo em crianças e adolescentes.

Hipersensibilidade à lactose

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

Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O CHMP tomou conhecimento da redacção proposta pelo titular da AIM para a harmonização desta secção, que incluía uma declaração sobre o facto de os estudos de interacção clínica da antipiridina e da cimetidina apontarem para a improbabilidade de interações medicamentosas significativas mediadas pelo citocromo P450. O Comité considerou que os resultados disponíveis do estudo e os conhecimentos científicos actuais permitem uma redacção mais detalhada e informativa sobre o potencial para interações do citocromo P450. Dado que, actualmente, se sabe que a cimetidina é um inibidor fraco e não-específico do citocromo P450, foi considerado mais relevante incluir uma referência a dados existentes sobre a varfarina. A redacção final adoptada para esta secção foi a seguinte:

O anastrozol inibe as CYP 1A2, 2C8/9 e 3A4 in vitro. Os estudos clínicos com antipirina e varfarina revelaram que, numa dose de 1 mg, o anastrozol não inibiu significativamente o metabolismo da antipirina e varfarina R e S, o que indica ser improvável que a administração concomitante do Arimidex com outros medicamentos resulte em interações medicamentosas clinicamente significativas mediadas pelas enzimas CYP.

Não foram identificadas as enzimas que medeiam o metabolismo do anastrozol. A cimetidina, um inibidor fraco e não-específico das enzimas CYP, não afectou as concentrações plasmáticas do anastrozol. Desconhece-se o efeito dos inibidores potentes das CYP.

Uma revisão da base de dados de segurança do ensaio clínico não revelou evidência de interacção clinicamente significativa nos doentes tratados com o Arimidex que também receberam outros medicamentos habitualmente prescritos. Não ocorreram interações clinicamente significativas com os bisfosfonatos (ver secção 5.1).

Deve ser evitada a administração concomitante de terapêuticas contendo tamoxifeno ou estrogénio com o Arimidex, dado que essa associação pode diminuir a sua acção farmacológica (ver secção 4.4 e 5.1).

Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Na maioria dos países, os RCM continham apenas uma contra-indicação para a utilização do anastrozol na gravidez e aleitamento, sem informações adicionais. O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM no sentido de contra-indicar a utilização na gravidez e aleitamento, mas considerou que devia ser feita referência à falta de dados nos seres humanos e que deveria ser incluída uma referência à toxicidade reprodutiva nos animais. Além disso, o Comité considerou que a contra-indicação seria mais adequada para mulheres a amamentar do que para mulheres em lactação. Foi também introduzido um subtítulo sobre a fertilidade. A redacção final acordada para esta secção foi a seguinte:

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do Arimidex em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O Arimidex está contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não existem dados sobre a utilização do Arimidex durante a lactação. O Arimidex está contra-indicado durante o aleitamento (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram estudados os efeitos do Arimidex na fertilidade dos seres humanos. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Secção 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existiam diferenças significativas entre os RCM dos diferentes países no que respeita a esta secção. O CHMP tomou conhecimento e concordou com a proposta do titular da AIM para esta secção:

Os efeitos do Arimidex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, foi notificada a ocorrência de astenia e sonolência com a utilização do Arimidex, devendo ser tomadas precauções ao conduzir ou utilizar máquinas enquanto esses sintomas persistirem.

Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

Na secção 4.8, o titular da AIM propôs alinhar os termos das classes de sistemas de órgãos com o dicionário da base de dados MedDRA, incluindo os agrupamentos de frequência, harmonizar diversas frequências de reacções adversas que variavam entre os Estados-Membros e actualizar a frequência de eventos como a síndrome de Stevens-Johnson e o angioedema de “desconhecido” para “muito raros”, com base nos dados da análise a 5 anos do estudo ATAC. O CHMP considerou também que, de acordo com a norma orientadora relativa ao RCM, era necessário incluir um resumo do perfil de segurança no início da secção. O CHMP solicitou ainda ao titular da AIM a inclusão da informação incluída no RCM de alguns países sobre a ocorrência da síndrome do túnel cárpico em ensaios clínicos. A diminuição da densidade óssea e a púrpura de Henoch-Schönlein foram adicionadas à secção 4.8 enquanto acontecimentos adversos.

Secção 4.9 Sobredosagem

A redacção desta secção do RCM era semelhante na maioria dos países. O CHMP concordou com a redacção seguinte proposta pelo titular da AIM:

A experiência clínica de sobredosagem accidental é limitada. Em estudos com animais, o anastrozol exibiu uma toxicidade aguda reduzida. Foram realizados ensaios clínicos com diversas dosagens do Arimidex, até 60 mg numa dose única administrada a voluntários saudáveis do sexo masculino e até 10 mg por dia administrados a mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado. Estas dosagens foram bem toleradas. Não foi determinada a dose única do Arimidex que resulta em sintomas potencialmente fatais. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem e o tratamento deve ser sintomático.

No tratamento de uma sobredosagem, deve ser ponderada a possibilidade de terem sido tomados vários agentes. Se o doente se encontrar alerta, o vômito pode ser induzido. A diálise pode ser útil porque o Arimidex não se liga em concentrações elevadas às proteínas. São indicados cuidados de suporte gerais, incluindo monitorização frequente dos sinais vitais e observação atenta do doente.

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP tomou conhecimento da redacção sugerida pelo titular da AIM para esta secção e propôs algumas revisões. Uma declaração proposta relativamente ao estudo SABRE mencionava um efeito neutro do Arimidex nos lípidos plasmáticos em doentes tratadas concomitantemente com o risedronato. O CHMP solicitou a eliminação desta declaração, dado que era contraditória com a inclusão da hipercolesterolemia enquanto acontecimento adverso frequente na secção 4.8. O titular da AIM propôs também incluir um resumo dos estudos pediátricos sobre a ginecomastia e a síndrome de McCune-Albright, que já fora aprovado numa série de países. Tal foi aceite, mas é possível que tenha de ser revisto no futuro em consequência de um procedimento em curso nos termos do artigo 45.º do Regulamento 1901/2006, com a última redacção que lhe foi dada, precisamente para avaliação destes dados. Foram introduzidas outras alterações na descrição dos ensaios clínicos que fundamentam a indicação no sentido de esclarecer e simplificar as informações para o prescriptor.

Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A redacção desta secção não diferia de forma significativa entre países. O CHMP tomou conhecimento da proposta do titular da AIM e solicitou uma revisão da redacção relativamente à farmacocinética na população pediátrica, no sentido de clarificar as características exactas da população estudada e o potencial impacto nos resultados obtidos. Conforme referido acima, é possível que a redacção deste parágrafo tenha de ser revista no futuro em consequência de um procedimento em curso nos termos do artigo 45.º do Regulamento 1901/2006, com a última redacção que lhe foi dada, para avaliação específica deste conjunto de dados pediátricos.

Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica

A maioria dos países europeus incluía uma redacção idêntica nesta secção. O CHMP adoptou a proposta do titular da AIM apenas com algumas alterações menores.

Rotulagem e Folheto Informativo

Foram adoptadas versões harmonizadas da Rotulagem e do Folheto Informativo. Quando relevantes, as alterações do RCM reflectiram-se também no Folheto Informativo.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Arimidex.

ANEXO III
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: Este RCM, Rotulagem e Folheto Informativo é a versão válida à data da Decisão da Comissão

Após a Decisão da Comissão as Autoridades Competentes dos Estados Membros, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar a informação do produto se necessário. Portanto, este RCM Rotulagem e Folheto Informativo podem não representar necessariamente o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arimidex e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de anastrozol.

Excipientes

Cada comprimido revestido por película contém 93 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, com o logótipo numa das faces e a dosagem na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Arimidex está indicado para:

- Tratamento do cancro da mama avançado, com receptores hormonais positivos, em mulheres pós-menopáusicas.
- Tratamento adjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro inicial da mama invasivo com receptores hormonais positivos.
- Tratamento adjuvante do cancro inicial da mama invasivo com receptores 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 Arimidex para adultos incluindo idosos é de 1 comprimido de 1 mg uma vez ao dia.

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

Populações especiais

População pediátrica

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

Afecção hepática

Não se recomenda efectuar ajuste de dose em doentes com afecção hepática ligeira. Recomenda-se precaução em doentes com afecção hepática moderada a grave (ver secção 4.4).

Modo de administração

Arimidex deve ser administrado oralmente.

4.3 Contra-indicações

Arimidex está contra-indicado 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

Arimidex 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 Arimidex com análogos da LHRH.

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

Efeito na densidade mineral óssea

Como Arimidex diminui os níveis de estrogénio circulante, poderá causar uma redução da densidade mineral óssea com a possível consequência do risco aumentado de fractura (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, e.g., bifosfonatos, pode posteriormente travar a perda mineral óssea provocada pelo Arimidex em mulheres pós-menopáusicas e deverá ser considerado (ver secção 4.8).

Afecção hepática

Arimidex não foi estudado em doentes com cancro da mama, com afecção hepática moderada a grave. A exposição ao anastrozol pode ser aumentada em doentes com afecção hepática (ver secção 5.2); a administração de Arimidex em doentes com afecção hepática moderada a grave deve ser feita com precaução (ver secção 4.2). O tratamento deve basear-se na avaliação risco-benefício para cada doente.

Compromisso renal

Arimidex 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 (GRF<30ml/min, ver secção 5.2); Recomenda-se precaução na administração de Arimidex em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

População pediátrica

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

Arimidex 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, Arimidex 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 o metabolismo da antipirina e da R- e S-varfarina indicando ser pouco provável que, da administração concomitante de Arimidex 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 afectou 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 Arimidex, 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 e terapêuticas contendo estrogénio com Arimidex porque podem diminuir a sua acção farmacológica (ver secções 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Arimidex em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Arimidex é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

A quantidade de dados sobre a utilização de Arimidex na amamentação é inexistente. Arimidex é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Os efeitos de Arimidex 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 Arimidex sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. No entanto, uma vez que se verificaram casos de astenia e sonolência com o uso de Arimidex, 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 reacções 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 (estudo Arimidex, Tamoxifeno, em Monoterapia ou em Associação [ATAC]).

As reacções 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), e muito raros ($< 1/10.000$). As reacções adversas mais frequentemente notificadas são cefaleias, afrontamentos, náuseas, erupção cutânea, artralgia, rigidez articular, artrite e astenia.

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

Reacções adversas por CSO e frequência		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Anorexia Hipercolesterolemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Sonolência Síndrome do Túnel Cárpico*
Vasculopatias	Muito frequentes	Afrontamentos
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Diarreia Vómitos
Afecções hepatobiliares	Frequentes	Elevações da fosfatase alcalina, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase
	Pouco frequentes	Elevações da gama-GT e bilirrubina Hepatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea
	Frequentes	Enfraquecimento da pilosidade (alopécia) Reacções alérgicas
	Pouco frequentes	Urticária
	Raros	Eritema multiforme Reacção anafilactóide Vasculite cutânea (incluindo algumas notificações de púrpura Henoch-Schönlein)**
	Muito raros	Síndrome de Stevens-Johnson Angioedema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia/rigidez articular Artrite Osteoporose
	Frequentes	Dor óssea
	Pouco frequentes	Dedo em gatilho
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Secura vaginal Hemorragia vaginal***
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia

- * Foram reportados casos frequentes de Síndrome do Túnel Cárpico em doentes a receber tratamento com Arimidex em ensaios clínicos em número superior aos doentes a receber tamoxifeno. Contudo, a maioria destes eventos ocorreu em doentes com factores 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 reacções 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 Arimidex. 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 Reacções adversas pré-especificadas no estudo ATAC

Reacções adversas	Arimidex (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%)
Náusea e vômitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturas da coluna vertebral, anca ou punho /Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas de punho/Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas da coluna vertebral	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas 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%)
Doença arterial coronária	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquémia do miocárdio	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 fracturas de 22 em cada 1.000 doentes-anos e de 15 por 1.000 doentes-anos nos grupos Arimidex e tamoxifeno, respectivamente, após um período mediano de acompanhamento de 68 meses. A taxa de fracturas observada com Arimidex 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 Arimidex, e de 7,3% em doentes tratadas com tamoxifeno.

Não foi determinado se a taxa de fracturas e osteoporose observadas no estudo ATAC nas doentes em tratamento com Arimidex, reflecte um efeito protector do tamoxifeno, um efeito específico do Arimidex, ou ambos.

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 Arimidex, 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 Arimidex 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 vómito caso o doente esteja em alerta. A diálise poderá ajudar dado que Arimidex 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: Inibidores enzimáticos código ATC: L02B G03

Mecanismo de acção e efeitos farmacodinâmicos

Arimidex é um inibidor da aromatase, não esteróide, potente e muito selectivo. Em mulheres pós-menopáusicas, o estradiol é produzido primariamente a partir da conversão da androstenodiona 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, Arimidex na dose diária de 1 mg, origina uma supressão do estradiol superior a 80%, avaliada por um doseamento com elevada sensibilidade.

Arimidex não possui quaisquer actividades progestagénica, androgénica ou estrogénica.

Doses diárias de Arimidex 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 clínica

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 objectivo de se avaliar a eficácia de Arimidex comparativamente a tamoxifeno para tratamento de primeira linha de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama localmente avançado ou metastático positivo para o receptor de estrogénio ou receptor hormonal desconhecido. Um total de 1.021 doentes foram aleatorizadas para receber 1 mg de Arimidex uma vez por dia ou 20 mg de tamoxifeno uma vez por dia. Os objectivos primários para ambos os ensaios foram o tempo livre de progressão da doença, a taxa objectiva de resposta tumoral, e segurança.

Para os objectivos primários, o estudo 1033IL/0030 mostrou que Arimidex apresentou uma vantagem estatisticamente significativa relativamente a tamoxifeno para o tempo livre de progressão da doença (rácio 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 Arimidex e tamoxifeno, respectivamente, $p=0,006$); a taxa objectiva de resposta tumoral foi similar para Arimidex e tamoxifeno. O estudo 1033IL/0027 mostrou que Arimidex e tamoxifeno obtiveram taxas objectivas de resposta tumoral e tempo livre de progressão da doença similares. Resultados dos objectivos secundários suportaram os resultados dos

objectivos 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

Arimidex 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 Arimidex ou 40 mg de acetato de megestrol quatro vezes ao dia. Tempo livre de progressão da doença e taxas objectivas 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 receptores 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), Arimidex 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 Arimidex *versus* tamoxifeno, na população com receptores hormonais positivos definida prospectivamente.

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

Parâmetros de avaliação final de eficácia	Número de eventos (frequência)			
	População com intenção de tratar		Tumores com receptores hormonais positivos	
	Arimidex (N=3.125)	Tamoxifeno (N=3.116)	Arimidex (N=2.618)	Tamoxifeno (N=2.598)
Sobrevida livre de doença^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Rácio de riscos	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^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Rácio de riscos	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^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Probabilidade de riscos	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^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Rácio de riscos	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)
Rácio de probabilidades	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)
Rácio de riscos	0,97		0,97	

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

Parâmetros de avaliação final de eficácia	Número de eventos (frequência)			
	População com intenção de tratar		Tumores com receptores hormonais positivos	
	Arimidex (N=3.125)	Tamoxifeno (N=3.116)	Arimidex (N=2.618)	Tamoxifeno (N=2.598)
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 eventos 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 Arimidex e tamoxifeno não demonstrou nenhum benefício de eficácia comparativamente a tamoxifeno quer para todos os doentes, quer para a população com receptores hormonais positivos. Este braço de tratamento foi descontinuado do estudo.

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

Tratamento adjuvante do cancro inicia linvasivo da mama para doentes com receptores 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 receptores hormonais positivos, que fizeram cirurgia com ou sem radioterapia e sem quimioterapia (ver a seguir), a mudança para Arimidex 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 8

Parâmetros de avaliação final de eficácia	Número de eventos (frequência)			
	Arimidex (N=1.297)		Tamoxifeno (N=1.282)	
Sobrevida livre de doença	65	(5,0)	93	(7,3)
Rácio de riscos	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)
Rácio de riscos	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)
Rácio de riscos	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)

Tabela 4 Resumo dos resultados e dos parâmetros de avaliação final do estudo ABCSG 8

Parâmetros de avaliação final de eficácia	Número de eventos (frequência)	
	Arimidex (N=1.297)	Tamoxifeno (N=1.282)
Rácio de probabilidades	0,46	
IC a 95% bilateral	0,19 a 1,13	
Valor-p	0,090	
Sobrevida global	43 (3,3)	45 (3,5)
Rácio de riscos	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 Arimidex nestes 3 estudos foi consistente com o perfil de segurança conhecido, já estabelecido para mulheres pós-menopáusicas com cancro inicial da mama com receptores hormonais positivos.

Densidade Mineral Óssea (DMO)

No estudo de fase III/IV (*Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate* [SABRE]), 234 mulheres pós-menopáusicas com cancro inicial da mama com receptores hormonais positivos a quem foi atribuído tratamento com Arimidex 1 mg/dia, foram estratificadas por grupos de risco, baixo, moderado e elevado, de acordo com o risco existente de fractura 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 Arimidex isoladamente (N=42), as doentes incluídas no grupo de risco moderado receberam Arimidex e risedronato 35 mg uma vez por semana (N=77) ou Arimidex e placebo (N=77) e as doentes incluídas no grupo de risco elevado receberam Arimidex 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 fractura 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 Arimidex 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 Arimidex 1 mg/dia isoladamente. Estes achados reflectiram-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 Arimidex.

População pediátrica

Arimidex 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 de anastrozol em crianças e adolescentes (ver também secção 5.3).

A Agência Europeia do Medicamento dispensou da obrigação de submeter os resultados dos estudos com Arimidex 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 Arimidex 1 mg/dia ou placebo em associação com hormona do crescimento. Apenas 14 indivíduos com Arimidex completaram os 36 meses de tratamento.

Não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa face ao placebo para os parâmetros relacionados com o crescimento de altura prevista em adulto, altura, desvio padrão da altura e ritmo de variação 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 fracturas e uma tendência para redução da densidade mineral óssea no grupo do Arimidex 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 Arimidex e bicalutamida. O objectivo 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 descontinuou 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 Arimidex 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 Arimidex 1 mg e o grupo de placebo.

O ensaio 0001 foi um estudo farmacocinético, aberto, de dose múltipla, de Arimidex 1 mg/dia, em 36 rapazes na puberdade com ginecomastia com uma duração inferior a 12 meses. Os objectivos secundários 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 Arimidex em 28 raparigas (idade 2 a ≤ 10 anos) com Síndrome de McCune-Albright (SMA). O objectivo primário foi de avaliar a segurança e eficácia de Arimidex 1 mg/dia em doentes com SMA. A eficácia do tratamento em estudo baseou-se na proporção de doentes que preenchiam os critérios 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

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 Arimidex 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.

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

O anastrozol é eliminado lentamente com um tempo de semi-vida 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 N-desalquilação, hidroxilação e glucoronidação. Os metabolitos são excretados primariamente via urina. O triazol, o principal metabolito no plasma, não inibe a aromatase.

Compromisso renal e afecção hepática

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 estável estavam dentro dos limites de concentrações observadas em voluntários saudáveis noutros ensaios. Concentrações plasmáticas observadas em ensaios de eficácia de longa-duração, em doentes com afecção hepática, estavam dentro dos limites de concentrações plasmáticas observadas em doentes sem afecção hepática.

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 Arimidex 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 semi-vida 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 efectuados 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 (± 90) ng/ml, respectivamente. A capacidade de acasalamento foi negativamente afectada 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, respectivamente, 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 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 á 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 a 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 300
Dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Todo o produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arimidex e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

anastrozol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de anastrozol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Arimidex e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

anastrozol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Arimidex e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]
anastrozol

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Arimidex e para que é utilizado
2. Antes de tomar Arimidex
3. Como tomar Arimidex
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Arimidex
6. Outras informações

1. O QUE É ARIMIDEX E PARA QUE É UTILIZADO

Arimidex contém uma substância designada por anastrozol. O anastrozol pertence a um grupo de medicamentos denominados “inibidores da aromatase”. Arimidex é utilizado para tratar o cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas.

Arimidex funciona diminuindo a quantidade de uma hormona, produzida pelo seu corpo, designada por estrogénio. Esta diminuição ocorre através do bloqueio de uma substância natural (uma enzima) que existe no corpo chamada “aromatase”.

2. ANTES DE TOMAR ARIMIDEX

Não tome Arimidex

- se é alérgica (hipersensibilidade) ao anastrozol ou a qualquer outro componente de Arimidex (ver secção 6: Outras informações).
- se está grávida ou a amamentar (ver secção “Gravidez e aleitamento”).

Não tome Arimidex se alguma das situações acima descritas se aplica a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Arimidex.

Tome especial cuidado com Arimidex

Antes de tomar Arimidex informe o seu médico ou farmacêutico:

- se ainda é menstruada e não estiver na menopausa.
- se está a tomar medicamentos que contêm tamoxifeno ou medicamentos que contêm estrogénio (ver secção “Ao tomar Arimidex com outros medicamentos”).
- se teve alguma vez uma doença que afecta a resistência dos seus ossos (osteoporose).
- se teve alguma vez problemas de fígado ou problemas de rins.

Caso não tenha a certeza se alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Arimidex.

Se for ao hospital informe o pessoal médico de que está a tomar Arimidex.

Ao tomar Arimidex com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O que inclui medicamentos comprados sem receita e medicamentos à base de plantas. Isto porque Arimidex pode afectar a acção de outros medicamentos e alguns medicamentos podem alterar o efeito de Arimidex.

Não tome Arimidex se já estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- Alguns medicamentos utilizados no tratamento do cancro da mama (moduladores selectivos dos receptores de estrogénio), e.g., medicamentos contendo tamoxifeno. Isto porque estes medicamentos podem impedir o Arimidex de actuar devidamente.
- Medicamentos que contêm estrogénios, como a terapêutica hormonal de substituição (THS).

Caso alguma das situações acima descritas se aplica a si, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar o seguinte:

- Um medicamento conhecido como “análogo da LHRH”. Exemplos de medicamentos “análogos da LHRH”: a gonadorelina, buserrelina, goserrelina, leuprorelina e triptorelina. Estes medicamentos são utilizados para tratar o cancro da mama, determinadas doenças ginecológicas e infertilidade.

Gravidez e aleitamento

Não tome Arimidex se estiver grávida ou a amamentar. Pare de tomar Arimidex se ficar grávida e fale com o seu médico.

Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Arimidex afecte a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas. No entanto, algumas pessoas podem ocasionalmente sentir-se fracas ou sonolentas durante o tratamento com Arimidex. Caso isto lhe aconteça, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Informações importantes sobre alguns componentes de Arimidex

Arimidex contém lactose que é um tipo de açúcar. Se foi informada pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR ARIMIDEX

Tomar Arimidex sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose habitual é de 1 comprimido, uma vez por dia.
- Tente tomar o seu comprimido à mesma hora, todos os dias.
- Engula o comprimido inteiro com um copo de água.
- É indiferente se tomar Arimidex antes, durante ou depois das refeições.

Continue a tomar Arimidex durante o tempo que o seu médico lhe recomendar. É um tratamento prolongado e pode manter-se durante vários anos.

Utilização em crianças

Arimidex não deve ser administrado a crianças e adolescentes.

Se tomar mais Arimidex do que deveria

Se tomou mais Arimidex do que devia, consulte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Arimidex

Se se esqueceu de tomar uma dose, deverá tomar apenas a dose seguinte à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Arimidex

Não pare de tomar os seus comprimidos a não ser que o seu médico lhe diga.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Arimidex pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Dor de cabeça.
- Afrontamentos.
- Sensação de enjoo (náuseas).
- Erupção na pele.
- Dor ou rigidez das articulações.
- Inflamação das articulações (artrite).
- Sensação de fraqueza.
- Redução de massa óssea (osteoporose).

Efeitos secundários frequentes (afectam entre 1 e 10 pessoas em cada 100)

- Perda de apetite.
- Valores aumentados ou elevados de uma substância gorda presente no sangue chamada colesterol. Isto seria detectado numa análise ao sangue.
- Sentir-se sonolenta.
- Síndrome do túnel cárpico (formigueiro, dor, frio, adormecimento em partes da mão).
- Diarreia.
- Sentir-se indigesta (vomitar).
- Alterações nas análises ao sangue, que mostram como é que o seu fígado está a funcionar.
- Enfraquecimento da pilosidade (perda de pêlos e cabelo).
- Reacções Alérgicas (hipersensibilidade) incluindo face, lábios, ou língua.
- Dor óssea.
- Secura vaginal.
- Perda de sangue vaginal (habitualmente nas primeiras semanas de tratamento – se a perda de sangue continuar, fale com o seu médico).

Efeitos secundários pouco frequentes (afectam entre 1 e 10 pessoas em cada 1.000)

- Alterações nas análises ao sangue especiais, que mostram como é que o seu fígado está a funcionar (gama-GT e bilirrubina).
- Inflamação do fígado (hepatite).
- Erupção da pele com comichão.
- Dedo em gatilho (uma situação em que o seu dedo ou polegar fica fixo numa posição dobrada).

Efeitos secundários raros (afectam entre 1 e 10 pessoas em cada 10.000)

- Inflamação rara da pele que pode incluir manchas vermelhas ou bolhas.
- Erupção na pele causada pela hipersensibilidade (pode ser devido a reacção alérgica ou anafilactóide).

- Inflamação de pequenos vasos sanguíneos que podem causar o aparecimento de cor vermelha ou púrpura da pele. Muito raramente podem ocorrer sintomas de dor das articulações, estômago ou rins, conhecidos por púrpura Henoch-Schönlein.

Efeitos secundários muito raros (afectam menos de 1 em cada 10.000 pessoas)

- Reacção da pele extremamente grave com úlceras ou vesículas na pele. Esta reacção é conhecida como “Síndrome de Stevens-Johnson”.
- Reacções alérgicas (hipersensibilidade) com inchaço da garganta que podem causar dificuldade em engolir ou respirar. Conhecida como “angioedema”.

Se algum dos efeitos secundários se agravar, chame uma ambulância ou informe o seu médico – pode necessitar de tratamento médico urgente.

Efeitos nos seus ossos

Arimidex reduz a quantidade da hormona chamada estrogénio presente no seu corpo. Isto pode causar uma redução do conteúdo mineral dos ossos. Os ossos podem tornar-se mais frágeis e podem partir-se mais facilmente. O seu médico irá gerir estes riscos de acordo com as normas orientadoras de tratamento para gestão da saúde do osso em mulheres pós-menopáusicas. Deverá falar com o seu médico sobre os riscos e opções de tratamento.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ARIMIDEX

Manter fora do alcance e da vista das crianças. Mantenha os seus comprimidos num local seguro, fora do alcance e da vista das crianças. Os seus comprimidos podem prejudicá-las.

Não utilize Arimidex após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e <na embalagem blister> [A ser completado nacionalmente]. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter os comprimidos na embalagem de origem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Arimidex

- A substância activa é anastrozol. Cada comprimido revestido por película contém 1 mg de anastrozol.
- Os outros excipientes são: lactose mono-hidratada, povidona, carboximetilamido sódico, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 300, dióxido de titânio.

Qual o aspecto de Arimidex e conteúdo da embalagem

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, com o logo numa das faces e a dosagem na face oposta.

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
{tel}
{fax}
{e-mail}

Fabricante

AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido.

Locais libertadores de lote

AstraZeneca UK Ltd
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Reino Unido

AstraZeneca
Parc Industriel Pompelle
Chemin de Vrilly
Box 1050
51689 Reims Cedex
França

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
D-22880 Wedel
Alemanha

Brecon Pharmaceuticals Ltd
Forest Road
Hay-on-Wye
Herefordshire
HR3 5EH
Reino Unido

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência}.