



Câncer de próstata metastático sensível à castração – perspectivas atuais

Dr. Fábio A. B. Schutz
CRM-SP 114.313

Dr. Rodrigo Coutinho Mariano
CRM-SP 148.246

Fulvestranto no tratamento do câncer de mama metastático receptor hormonal positivo e HER2 negativo (RH+/HER2-)

Dra. Solange Moraes Sanches
CRM-SP 66.744

Câncer de próstata metastático sensível à castração – perspectivas atuais

Dr. Fábio A. B. Schutz

CRM-SP 114.313

Oncologista Clínico da Beneficência Portuguesa de São Paulo;

Coordenador Médico da Oncologia Clínica da Unidade do Hospital BP;

Ex-Research Fellow em Oncologia Clínica Geniturinária do Dana Farber Cancer Institute – Harvard Medical School, em Boston

Dr. Rodrigo Coutinho Mariano

CRM-SP 148.246

Oncologia Clínica, Formado pelo Hospital Israelita Albert Einstein;

Oncologista Clínico da Beneficência Portuguesa de São Paulo

O câncer de próstata é o tipo mais comum de câncer que acomete o sexo masculino no mundo (excluindo o de pele não melanoma), com aproximadamente 1,6 milhão de casos novos e 366 mil óbitos anualmente.¹ Somente no Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) era de mais de 68 mil novos casos em 2018.²

Quando diagnosticados, apenas 6% dos pacientes terão doença metastática *de novo*.³ No entanto, uma parcela dos pacientes com doença localizada irá, a despeito do tratamento local/regional, evoluir para doença metastática.

Nos últimos dez anos, uma série de tratamentos têm sido estudados e aprovados para os pacientes com câncer de próstata metastático, seja ele sensível ou resistente à castração, com impacto positivo em desfechos como aumento de sobrevida global e qualidade de vida.⁴

Para os pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm), duas drogas foram aprovadas no Brasil para este cenário, em associação ao bloqueio hormonal central (BHC): docetaxel e abiraterona. Essas drogas já tinham seu benefício comprovado no cenário de resistência à castração e, a partir daí, foram testadas num cenário mais precoce.⁵⁻⁷

O estudo CHARTED foi o primeiro a mostrar benefício no uso de docetaxel associado ao BHC em pacientes com CPSCm. Nele foram

avaliados 790 pacientes com CPSCm com evidência radiológica de metástase óssea e sem tratamento prévio, para receberem BHC + docetaxel 75 mg/m² a cada 3 semanas, por 6 ciclos, ou placebo. Após seguimento de 53,7 meses, a sobrevida global (SG) dos pacientes que receberam docetaxel foi de 57,6 meses, contra 47,2 meses no braço controle ($p = 0,0018$).⁸

Uma análise de subgrupo pré-planejada avaliou o impacto desse tratamento nos pacientes com alto e baixo volume de doença, sendo alto volume definido por presença de metástase visceral e/ou quatro ou mais lesões ósseas, sendo pelo menos uma no esqueleto apendicular. Nos pacientes de alto volume, a SG mediana foi 16,4 meses maior no braço experimental (51,2 vs. 34,4 meses; HR 0,61, $p < 0,001$). Não foi observado, entretanto, benefício nos pacientes de baixo volume.

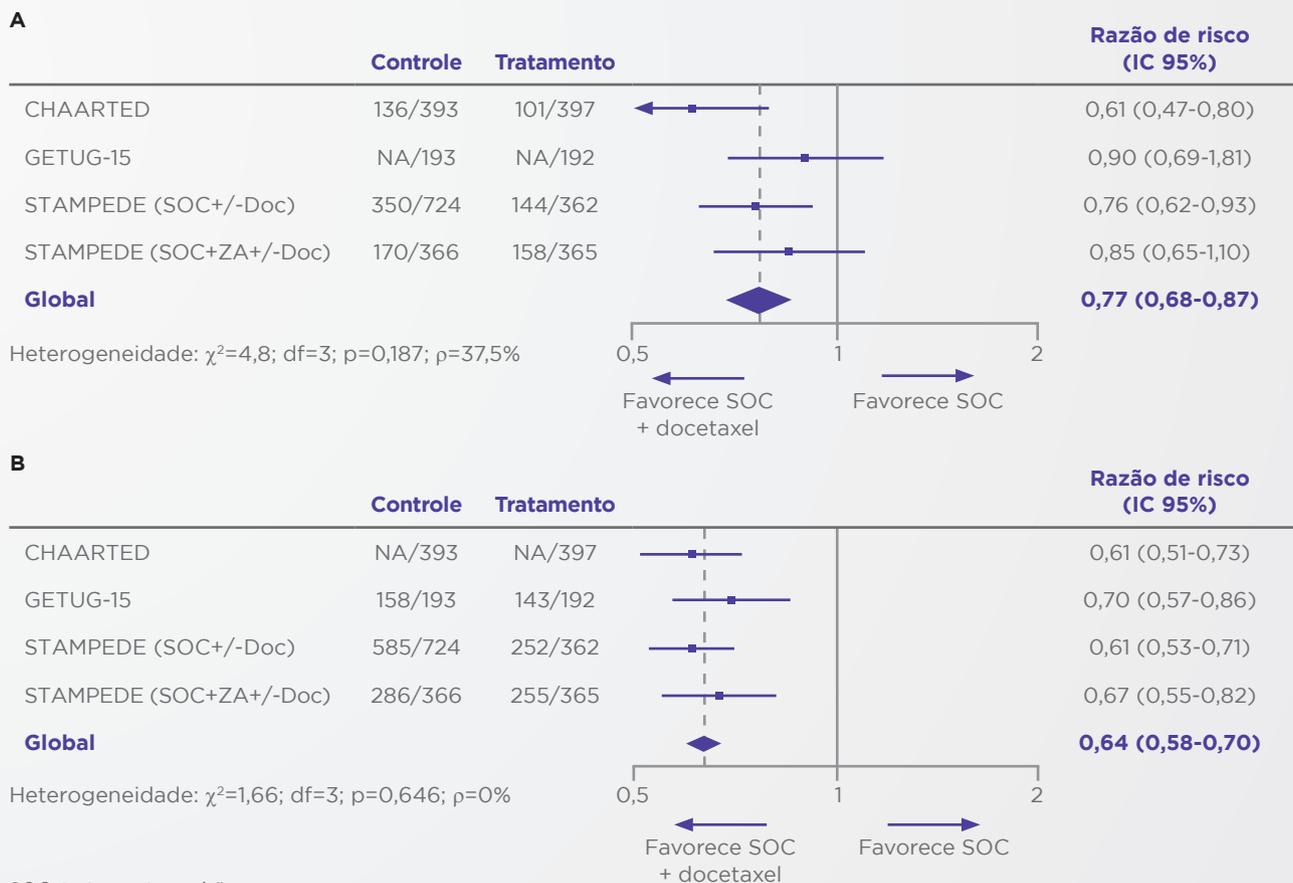
Outros desfechos, como tempo para câncer de próstata refratário à castração (CPRC) e tempo para progressão bioquímica, clínica e radiológica, também foram maiores nos pacientes que receberam quimioterapia. Vale ressaltar que a qualidade de vida, em três meses, dos pacientes piorou no braço experimental (período no qual a quimioterapia está em vigência), porém não houve diferença em 12 meses entre os braços.^{8,9}

Outro estudo que avaliou a eficácia de docetaxel nessa população foi o STAMPEDE, que avaliou 2.962 pacientes e os randomizou em quatro diferentes braços: BHC, BHC + docetaxel, BHC + docetaxel + ácido zoledrônico e BHC + ácido zoledrônico. Eram permitidos também pacientes não metastáticos (M0) com doença localizada de alto risco (definido por presença de 2 dos 3 seguintes critérios: T3/4, escore de Gleason maior ou igual a 8, PSA > 40 ng/mL) ou com linfonodos positivos (N1), sendo que 61% dos pacientes eram de fato metastáticos. O resultado mostrou que os pacientes que usaram docetaxel tiveram melhor SG em relação aos pacientes que fizeram apenas BHC (81 vs. 71 meses; HR 0,78, p = 0,006), especialmente para os pacientes metastáticos. Pacientes que receberam docetaxel também tiveram sobrevida livre de falha terapêutica (SLF), normalmente ditada pela progressão do PSA, e tempo para primeiro evento ósseo (TPEO) menores em relação ao braço controle.¹⁰ Recentemente, foram apresentados na ESMO 2019 os dados atualizados deste trabalho, com seguimento de 78,2

meses, que confirmou benefício do docetaxel para os pacientes M1 em todos os desfechos avaliados, incluindo SG (HR 0,81, p = 0,009). No entanto, diferente do estudo CHAARTED, o benefício foi independente do volume de doença dos pacientes (alto X baixo), provavelmente devido a uma amostra maior de pacientes com doença *de novo* em comparação ao estudo anterior.¹¹

Por outro lado, o estudo francês GETUG-AFU 15, que randomizou 385 pacientes com CPSCm entre BHC ou BHC + docetaxel, não mostrou diferença de SG estatisticamente significativa entre os braços, após seguimento de 84 meses (62 vs. 49 meses; HR 0,88, p = 0,44), independente da extensão da doença (alto ou baixo volume).^{12,13}

Por fim, uma metanálise para avaliação do papel do docetaxel nos pacientes com CPSCm ou M0 de alto risco confirmou benefício com adição de quimioterapia para pacientes metastáticos (Figura 1), com ganho absoluto de 9% na taxa de SG em 4 anos (HR 0,77; p < 0,0001) e 16% na taxa de SLF em 4 anos (HR 0,64; p < 0,0001).¹⁴



SOC: tratamento padrão.
Adaptada de Vale et al., 2016.¹⁴

Figura 1. Efeito na sobrevida global dos pacientes com CPSCm com a adição de docetaxel ao BHC.

Com relação ao uso da abiraterona neste mesmo cenário, dois principais estudos se destacam. No estudo LATITUDE foram randomizados 1.199 pacientes com CPSCm recém-diagnosticados, com características de alto risco (presença de dois de três fatores: Gleason maior ou igual a 8, mínimo 3 lesões ósseas e doença visceral) para receber BHC ou BHC + abiraterona 1.000 mg + prednisona. Após seguimento de 51,8 meses, a SG foi superior no braço que recebeu abiraterona (53,3 vs. 36,5 meses; HR 0,70, $p < 0,00001$),¹⁵ bem como a sobrevida livre de progressão radiológica (SLPr) (33 vs. 14,8 meses; HR 0,47, $p < 0,001$).¹⁶

Os desfechos secundários avaliados, como tempo para progressão sintomática (TPS), tempo para progressão bioquímica (TPB), TPEO sintomático, entre outros, também foram favoráveis ao braço da abiraterona. Isso se traduziu também em melhora na qualidade de vida reportada pelos pacientes que receberam abiraterona.¹⁵⁻¹⁷

O estudo STAMPEDE, por sua vez, avaliou 1.917 pacientes e os randomizou entre BHC ou BHC + abiraterona + prednisolona. Diferente do estudo LATITUDE, havia 49,1% de pacientes metastáticos, enquanto 19,2% eram pacientes NIMO e 26,6% eram NOMO de alto risco (T3-T4 com PSA maior ou igual a 40 ng/mL ou Gleason maior que 8). Os pacientes MO recebiam o tratamento com abiraterona até completar 2 anos, exceto se progressão ou intolerância. A taxa de SG em 3 anos também foi maior no braço experimental (83% vs. 76%; HR 0,63, $p < 0,001$), bem como a taxa de SLF em 3 anos (75% vs. 45%; HR 0,29, $p < 0,001$). Os ganhos foram observados tanto em pacientes metastáticos quanto não metastáticos. Os desfechos secundários como taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos e TPEO sintomáticos em 3 anos também foram melhores no braço experimental, sendo mais relevantes nos pacientes metastáticos.¹⁸

Diante desses dados publicados, emerge uma nova discussão, sobre qual o tratamento ideal para os pacientes com CPSCm, uma vez que não existem estudos que comparem essas drogas diretamente. Com isso, alguns dados vêm sendo analisados na tentativa de responder a essa questão.

Por exemplo, uma análise exploratória não planejada do estudo LATITUDE avaliou o benefício da abiraterona de acordo com os critérios definidos pelo estudo CHAARTED de alto e baixo volume. Nessa avaliação, apenas os pacientes com alto volume tiveram benefício em SG (HR 0,62; $p < 0,0001$). Nos pacientes de baixo volume, a redução do risco foi de 28% ($p = 0,12$), que pode ser explicada pelo baixo número de eventos (as

medianas não foram atingidas) e pela amostra reduzida (apenas 243 pacientes). Vale ressaltar, no entanto, que houve benefício em termos de SLPr, independente do volume de doença.¹⁷

Entretanto, uma análise exploratória dos dados do STAMPEDE, que avaliou a eficácia da abiraterona nos pacientes de alto e baixo risco pelos critérios estabelecidos pelo LATITUDE, bem como em pacientes de alto e baixo volume de doença pelos critérios do CHAARTED, mostrou que a adição de abiraterona aumentou a SG dos pacientes independentemente do critério avaliado.^{4,19}

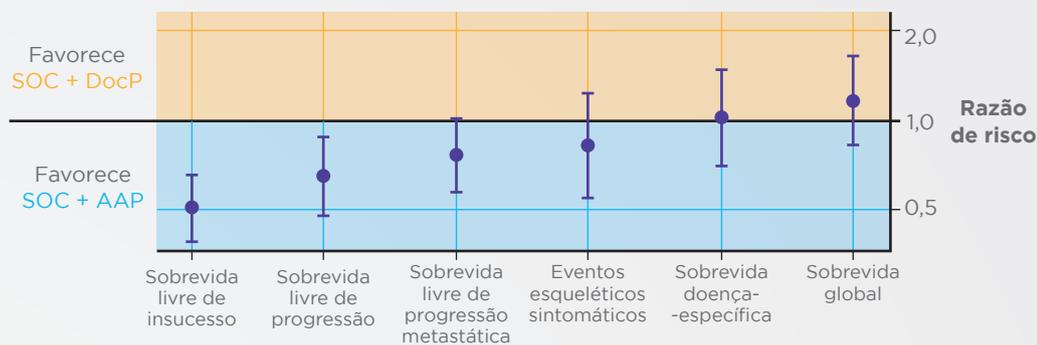
Outra análise feita pelo STAMPEDE comparou prospectivamente os pacientes incluídos nos braços dos estudos que receberam abiraterona e docetaxel + BHC. O que se viu foi que, em termos de SG, sobrevida câncer-específica (SCE), TPEO sintomático e sobrevida livre de progressão metastática (SLPm), não houve diferenças estatísticas entre os braços. No entanto, houve um benefício a favor do uso de abiraterona em termos de SLP e SLF (Figura 2).²⁰

Outras metanálises também foram publicadas comparando as duas drogas e, **embora não tenham conseguido provar diferença em termos de SG entre ambas, a abiraterona apresentou melhora em termos de SLP, além de melhor qualidade de vida.**²¹⁻²³

Uma outra comparação indireta, realizada através de uma metanálise em rede, também avaliou os desfechos de pacientes em uso de abiraterona ou docetaxel. Ela sugere que pacientes metastáticos, com menos de 70 anos, boa *performance status* (ECOG 0) e doença mais agressiva (Gleason maior ou igual a 8) teriam melhores desfechos com uso de abiraterona *upfront* ao invés de docetaxel.²⁴

Sendo assim, pode-se concluir que diante de um paciente com CPSCm, associar abiraterona ou docetaxel ao BHC resulta em melhores desfechos em relação ao BHC isolado, como SG, SLPr, TPEO, entre outros. Entretanto, a vantagem da abiraterona em comparação ao docetaxel pode ser observada nos objetivos de mais curto prazo como SLP e SLF. Sendo assim, para definir sua conduta, o oncologista deve se basear também no perfil de toxicidade, acesso, custo, duração do tratamento e desejo do paciente, além dos dados apresentados.

Vale lembrar que novas drogas estão sendo estudadas neste cenário, que também demonstraram superioridade em relação ao BHC isolado,²⁵⁻²⁷ mas ainda não estão aprovadas no Brasil para o tratamento de pacientes com CPSCm. No presente momento, as únicas opções de tratamento neste cenário são BHC combinado com docetaxel ou abiraterona.



AAP: acetato de abiraterona + prednisolona; DocP = docetaxel + prednisolona; SOC: tratamento padrão.

Adaptada de Sydes et al., 2019.²⁰

Figura 2. Impacto sobre os desfechos avaliados nos pacientes que receberam abiraterona ou docetaxel associado ao BHC. AAP: abiraterona + prednisolona/prednisolona; DocP: docetaxel + prednisolona; SOC: bloqueio hormonal central.

Referências

- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
- INCA. Estimativa de incidência e mortalidade do câncer no Brasil. Ministério da Saúde. 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>.
- SEER. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. National Cancer Institute. Bethesda. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>>.
- Monteiro FS, Soares A, Oliveira FN, et al. Treatment of advanced prostate cancer: where are we in 2019. *Braz J Oncol.* 2019;15(0):1-19.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:983-92.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152-60.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):242-5.
- Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080-7.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163.
- Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019. pii: mdz396
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149-58.
- Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. GETUG androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomised phase 3 GETUG-AFU 15 trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256-62.
- Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localized or metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243-56.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(4):352-600.
- Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206.
- Fizazi K, Tran N, Fein LE, et al. Final analysis of phase III LATITUDE study in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC) treated with abiraterone acetate + prednisone (AA+P) added to androgen deprivation therapy (ADT) (abstract). *J Clin Oncol.* 2019;37(7):141.
- James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-51.
- Hoyle AP, Ali SA, James ND, et al. Effects of abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone in high and low risk metastatic hormone sensitive prostate cancer. *ESMO 2018.* Monique, Alemanha. *Ann Oncol.* 2018.
- Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1235-248.
- Feyerabend S, Saad F, Li T, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;103:78-87.
- Kassem L, Shohdy KS, Abdel-Rahman O. Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(5):903-10.
- Wallis CJD, Klaassen Z, Bhandi B, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(6):834-44.
- Sun G, Zhang X, Chen J, et al. What kind of patients with castration-naïve prostate cancer can benefit from upfront docetaxel and abiraterone: A systematic review and a network meta-analysis. *Urol Oncol.* 2018;36(12):505-17.
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
- Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-131.
- Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; JCO1900799.

Fulvestranto no tratamento do câncer de mama metastático receptor hormonal positivo e HER2 negativo (RH+/HER2-)

Dra. Solange Moraes Sanches

CRM-SP 66744

Mestre em Medicina pela Universidade de São Paulo;
Médica Titular do Departamento de Oncologia Clínica do AC Camargo Cancer Center - Centro de Referência Mama

Introdução

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e terapêuticas adjuvantes mais efetivas no tratamento do câncer de mama, a doença metastática ainda é uma situação bastante frequente na prática clínica. Os tumores de mama com expressão de receptores hormonais (RH+) apresentam uma taxa de mortalidade menor que os tumores considerados mais agressivos (HER2 positivos ou triplo negativos), porém, por sua maior incidência, há uma equiparação numérica neste desfecho, o que torna o tratamento dos tumores RH+ um importante desafio na prática oncológica.¹

A presença dos receptores hormonais nas células do câncer de mama permite que manejos que determinam a derivação deste estímulo sejam uma estratégia de tratamento.

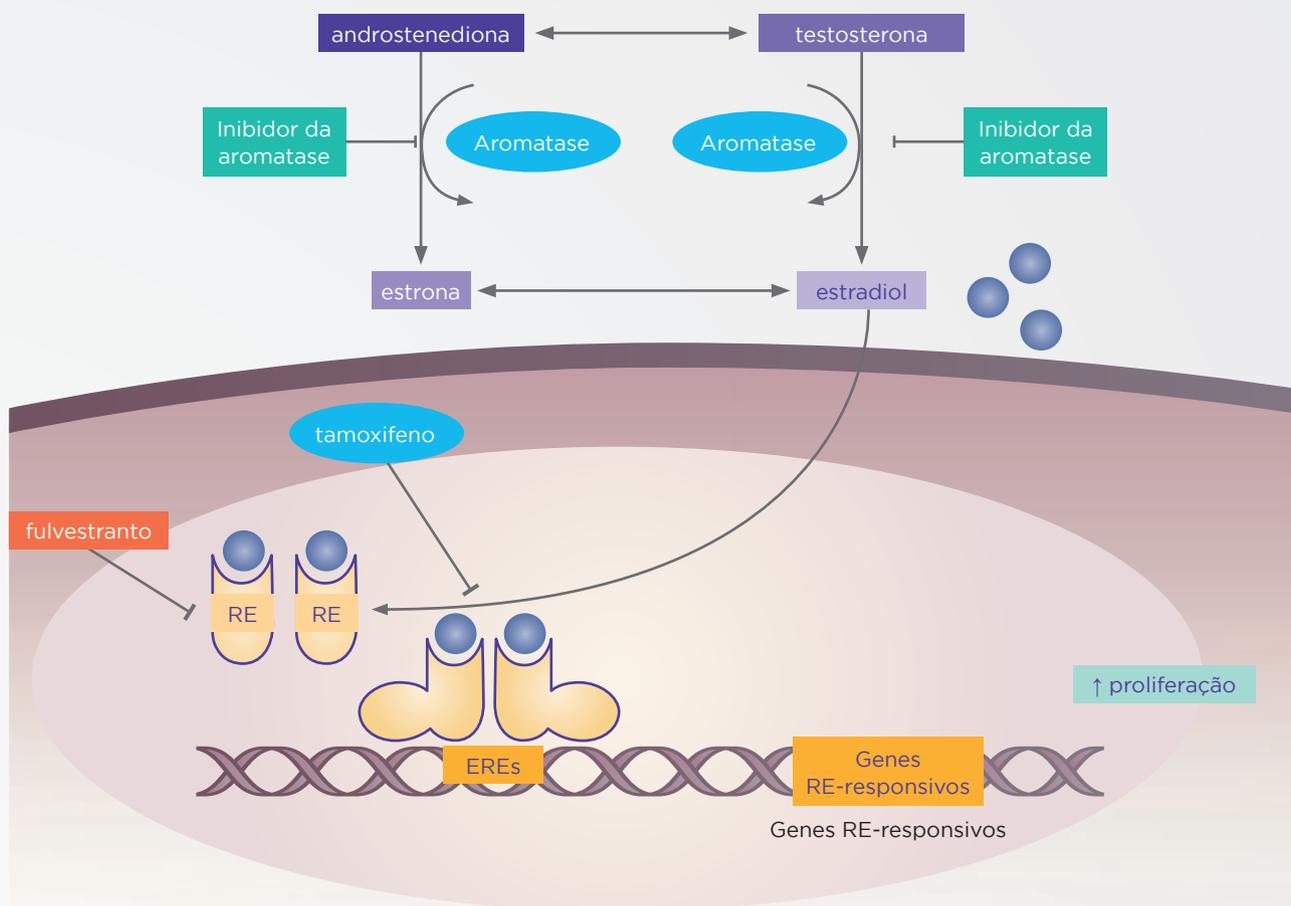
O câncer de mama metastático, embora seja uma doença tratável, é incurável, e, portanto, o seu tratamento deve ter como objetivo principal proporcionar o maior ganho de sobrevida com o menor impacto possível na qualidade de vida.²

O papel da quimioterapia na doença metastática RH+ restringe-se aos casos com crise visceral (ou iminência desta), definida como a ocorrência de disfunção orgânica grave, com

sinais, sintomas e alterações laboratoriais comprobatórias e evolução rápida da doença neoplásica ou presença de resistência endócrina. A hormonioterapia é o tratamento recomendado, com resultados consistentes para os tumores de mama metastáticos RH+, independentemente dos sítios de metástases (incluindo-se metástases viscerais).²

Os principais agentes empregados no tratamento hormonal do câncer de mama incluem o tamoxifeno, os inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano e letrozol) e o fulvestranto. Esses agentes diferem em relação ao mecanismo de ação: o tamoxifeno liga-se ao receptor de estrógeno, determinando uma alteração conformacional do dímero de receptor de estrógeno (RE) e uma transcrição menos eficiente dos genes dependentes de estrógeno, enquanto os inibidores da aromatase reduzem a oferta de estrógeno para ligação ao RE, pela inibição da aromatização dos precursores hormonais.³

Já o fulvestranto tem um mecanismo de ação particular, ligando-se, bloqueando e aumentando a degradação do RE, o que determina a inibição da sinalização estrogênica via RE, sendo considerado um antagonista do RE, sem efeitos estrogênicos agonistas (Figura 1).⁴



RE: receptor de estrógeno; ERE: elementos responsivos ao estrógeno.

Adaptada de Johnston, 2013.³

Figura 1. Mecanismos de ação do fulvestranto, inibidores de aromatase e tamoxifeno.

Fulvestranto como opção de tratamento na doença metastática

Dois estudos publicados em 2003 estabeleceram que o fulvestranto na dose de 250 mg é um agente de eficácia não inferior ao anastrozol no tratamento do câncer de mama metastático em pacientes na pós-menopausa com progressão do câncer de mama durante hormonioterapia adjuvante ou de primeira linha para doença avançada com tamoxifeno.^{5,6}

Porém, estudos com fulvestranto neoadjuvante já sugeriam que a resposta ao fulvestranto poderia ser dose-dependente.⁷⁻⁹

O fulvestranto em alta dose (500 mg no D0, D14, D28 e após a cada 4 semanas) foi comparado ao fulvestranto 250 mg a cada 4 semanas no estudo CONFIRM,¹⁰ pela hipótese de dose-dependência de sua ação. Foram incluídas 736 pacientes de 128 centros distribuídos em 17 países. A idade mediana foi de 61 anos

e 66% das pacientes apresentavam metástases viscerais. Na população estudada, quanto ao tempo para progressão de doença, 48,3% das pacientes haviam progredido durante o tratamento adjuvante, 35,9% durante tratamento de primeira linha para doença metastática e 14,3% após término de tratamento adjuvante. Na dose de 500 mg, houve um ganho estatisticamente significativo na sobrevida livre de progressão (redução no risco relativo de progressão de 20%, benefício absoluto de 1,0 mês). Em 12 meses, 34% das pacientes no braço fulvestranto 500 mg continuavam sem progressão (comparadas a 25% no braço de dose de 250 mg) e o benefício foi consistente em todos os subgrupos, independentemente do envolvimento visceral e tratamentos prévios.^{10,11}

Pacientes expostas previamente a quimioterapia adjuvante apresentaram redução de 32% no risco de progressão, enquanto para as pacientes submetidas previamente à quimioterapia para doença metastática a redução foi de 25%.¹² A duração de resposta e o benefício

clínico foram numericamente superiores para o grupo que recebeu fulvestranto 500 mg, no grupo como um todo.¹⁰ Não houve intensificação dos efeitos adversos com a dose de 500 mg a cada 4 semanas e a análise de qualidade de vida pelo FACT-B foi semelhante entre os grupos.¹⁰

A análise de sobrevida global já mostrava uma tendência de benefício na publicação inicial e uma análise posterior, quando 75% dos eventos já haviam ocorrido, evidenciou uma redução de 19% no risco de morte, com uma mediana de sobrevida global de 26,4 meses para o grupo de fulvestranto 500 mg e de 22,3 meses para o braço controle (HR 0,81, $p = 0,02$).¹³

Em 230 pacientes com informações sobre terapias subsequentes, as taxas de resposta a estas foram semelhantes nos dois grupos.¹³ Assim, os benefícios demonstrados em sobrevida livre de progressão e sobrevida global com fulvestranto na dose de 500 mg determinaram esta dose como a adequada a ser empregada para este agente.^{10,13}

Em pacientes com câncer de mama RH+ metastático nunca expostas a qualquer hormonioterapia (seja no contexto adjuvante ou para a doença metastática), o estudo FIRST, fase II, randomizado, comparando fulvestranto em alta dose e anastrozol, mostrou taxas de resposta e

benefício clínico semelhantes, com tempo para progressão favorecendo o grupo que recebeu fulvestranto (23,4 meses vs. 13,1 meses).¹⁴

Em uma análise não planejada realizada posteriormente houve uma redução no risco de morte de 30% (54,1 meses de sobrevida global para fulvestranto vs. 48,4 meses para anastrozol).¹⁵

O estudo FALCON, fase III, randomizado, com desfecho primário de sobrevida livre de progressão e tendo a sobrevida global como um de seus desfechos secundários, confirmou os resultados do estudo FIRST para sobrevida livre de progressão (16,6 meses para fulvestranto 500 mg e 13,8 meses para anastrozol 1 mg), reduzindo em 21% o risco de progressão (HR 0,71, $p = 0,04$), sendo a melhor opção isolada de tratamento nesta situação específica.¹⁶

Conclusão

O bloqueio da via de sinalização do RE é um alvo primordial para o tratamento do câncer de mama RH+. O fulvestranto na dose de 500 mg é um agente estabelecido para tratamento do câncer de mama RH+ metastático, sendo uma opção que reúne ganho em sobrevida e manutenção da qualidade de vida.

Referências

1. Miller TW. ASCO Educational Book 2013. American society of clinical oncology. Disponível em: <https://media4.asco.org/132/edbook/2013_edbook.pdf>.
2. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO_ESMO Internacional Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
3. Johnston SRD, Dowsett M. Aromatases inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory. *Nature Rev Cancer*. 2013;3:821-31.
4. Carlson RW. The history and mechanism of action of fulvestrant. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(suppl 1):S5-S8.
5. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3386-95.
6. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3396-403.
7. Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, et al. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)nonyl] estra-1,3,5, (10)-triene-3, 17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:6739- 46.
8. DeFriend DJ, Howell A, Nicholson RI, et al. Investigation of a new pure antiestrogen (ICI 182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:408-14.
9. Kuter I, Hegg R, Singer CF, et al: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg: First results from NEWEST, a randomized, phase II neoadjuvant trial in postmenopausal women with locally advanced, estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:589.
10. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4594-600.
11. Di Leo A, Jerusalem G, Torres R, et al. First-line vs second-line fulvestrant for hormone receptor-positive advanced breast cancer: A post-hoc analysis of the CONFIRM study. *Breast*. 2018;38:144-49.
12. Martin M, Boyer J, Stuart M, Di Leo A. RE: Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109:djw234.
13. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337.
14. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4530-35.
15. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):381-87.
16. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005.



Fulvestranto
Solução injetável 250 mg/5 mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 250 mg/5 mL (50 mg/mL) em embalagem com 1 seringa preenchida, contendo 5 mL da solução injetável, acompanhada de uma agulha estéril descartável. Solução injetável 250 mg/5 mL (50 mg/mL) em embalagem com 2 seringas preenchidas contendo 5 mL cada, acompanhadas de 2 agulhas descartáveis estéreis. **VIA INTRAMUSCULAR - USO ADULTO • COMPOSIÇÃO** Cada seringa preenchida contém 250 mg de fulvestranto. Excipientes: álcool etílico, álcool benzílico, benzoato de benzila e óleo de ricino. **INDICAÇÕES O fulvestranto** é indicado para o tratamento de mulheres de qualquer idade e que estejam na pós-menopausa, portadoras de câncer de mama localmente avançado ou metastático previamente tratadas com um antiestrogênio, independentemente se o estado pós-menopausa ocorreu naturalmente ou foi induzido artificialmente. **CONTRAINDICAÇÕES O fulvestranto** é contraindicado a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao fulvestranto ou a qualquer componente da fórmula. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES O fulvestranto** é metabolizado principalmente no fígado. Deve-se ter cuidado ao usar fulvestranto em pacientes com insuficiência hepática, pois a depuração pode ser reduzida. Deve-se ter cuidado antes de tratar os pacientes que tenham depuração de creatinina menor que 30 mL/min. Deve-se ter cuidado antes de tratar pacientes com sangramento ou trombocitopenia ou em uso de anticoagulante, devido à via de administração. Eventos relacionados ao local da injeção, incluindo dor ciática, neuralgia, dor neuropática e neuropatia periférica têm sido relacionados com a injeção de fulvestranto. Deve-se tomar cuidado ao administrar fulvestranto na região dorsoglútea devido à proximidade ao nervo ciático subjacente. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** é improvável que o fulvestranto interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Entretanto, durante tratamento com fulvestranto foi relatada astenia, e deve-se observar com cuidado os pacientes que apresentam esse sintoma ao dirigir veículos ou operar máquinas. **Este medicamento pode causar doping. Uso durante a gravidez e lactação: Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou lactantes sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: o fulvestranto não inibe significativamente quaisquer isoenzimas principais do citocromo P450 (CYP) *in vitro*, e resultados de um estudo de farmacocinética clínica envolvendo coadministração de fulvestranto com midazolam também sugerem que doses terapêuticas de fulvestranto não terão efeito inibitório no CYP3A4. Em adição, embora o fulvestranto possa ser metabolizado pelo CYP3A4 *in vitro*, um estudo clínico com rifampicina não mostrou alterações na depuração de fulvestranto como um resultado da indução da CYP3A4. Resultados de um estudo clínico com cetozanazol, um potente inibidor do CYP3A4, também indicaram que não há alterações clinicamente relevantes na depuração de fulvestranto. Não é necessário ajuste de dose em pacientes recebendo inibidores ou indutores do CYP3A4. Devido à similaridade estrutural entre o fulvestranto e o estradiol, o fulvestranto pode interferir nos ensaios de doseamento de estradiol baseados em anticorpo, podendo resultar em nível de estradiol falsamente elevado. **REAÇÕES ADVERSAS** As reações adversas mais importantes e frequentes que ocorrem com o uso do fulvestranto são: Frequência muito comum (≥ 10%) - Distúrbios gerais do local de administração, distúrbios hepatobiliares (aumento das enzimas hepáticas ALT, AST, ALP), distúrbios gastrointestinais, Frequência comum (≥ 1% < 10%) - Distúrbios vasculares, distúrbios do sistema nervoso, distúrbios hepatobiliares, distúrbios gastrointestinais, distúrbios de metabolismo e nutrição, afecções da pele e tecido subcutâneo, infecções e infestações, distúrbios do sistema imune, afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos, Frequência incomum (≥ 0,1% e <1%) - Distúrbios hepatobiliares, sangue e sistema linfático, **POSOLOGIA E MODO DE USAR: Posologia Mulheres adultas (incluindo idosas):** a dose recomendada de fulvestranto é de 500 mg, a ser administrada por via intramuscular em duas injeções de 5 mL, uma em cada nádega (área dos glúteos), no intervalo de 1 mês com uma dose adicional de 500 mg dada 2 semanas após a dose inicial. É recomendado que a injeção seja administrada lentamente. Deve-se tomar cuidado com a injeção de fulvestranto na região dorsoglútea devido à proximidade ao nervo ciático subjacente. **Crianças:** não é recomendado o uso em crianças ou adolescentes, já que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nestes grupos etários. **Pacientes com insuficiência renal:** não é recomendado ajuste de dose para pacientes com depuração de creatinina maior que 30 mL/min. A segurança e a eficácia não foram avaliadas em pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/min. **Pacientes com insuficiência hepática:** não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática categoria A e B de Child-Pugh. O uso do fulvestranto não foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática categoria C de Child-Pugh. **Idosos:** não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos. **Interações que necessitam ajuste de dose:** não existem interações medicamento-medicação conhecidas que necessitem ajuste de dose. **Modo de usar:** o fulvestranto deve ser administrado por via intramuscular nas nádegas lentamente por 1-2 minutos. NOTA: devido à proximidade do nervo ciático subjacente, deve-se tomar cuidado ao administrar o fulvestranto na região dorsoglútea. **SUPERDOSE** Não há experiência de superdosagem em humanos. Estudos em animais não mostram outros efeitos além aqueles relacionados direta ou indiretamente à atividade antiestrogênica, que foram evidentes com doses altas de fulvestranto. Caso ocorra superdosagem, as pacientes devem ser tratadas sintomaticamente. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO, DIZERES LEGAIS, USO RESTRITO A HOSPITAIS, VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** MS: 1.5143.0029. Farm. Resp.: Fabíola F. Rorato - CRF-SP 38.718. **Fabricado por:** Plot No. Q1 to Q5, Phase - III, SEZ, Duwada, Visakhapatnam, Andhra Pradesh - 530 046, Índia. **Importado por:** Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda, Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jd. São Luis - São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ nº 03.978.166/0001-75. **CONTRAINDICAÇÕES:** O FULVESTRANTO É CONTRAINDICADO A PACIENTES COM CONHECIDA HIPERSENSIBILIDADE AO FULVESTRANTO OU A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O FULVESTRANTO NÃO INIBE SIGNIFICATIVAMENTE QUAISQUER ISOENZIMAS PRINCIPAIS DO CITOCROMO P450 (CYP) *IN VITRO*, E RESULTADOS DE UM ESTUDO DE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA ENVOLVENDO COADMINISTRAÇÃO DE FULVESTRANTO COM MIDAZOLAM TAMBÉM SUGERE QUE DOSES TERAPÊUTICAS DE FULVESTRANTO NÃO TERÃO EFEITO INIBITÓRIO NO CYP3A4. EM ADIÇÃO, EMBORA O FULVESTRANTO POSSA SER METABOLIZADO PELO CYP3A4 *IN VITRO*, UM ESTUDO CLÍNICO COM RIFAMPICINA NÃO MOSTROU ALTERAÇÕES NA DEPURAÇÃO DE FULVESTRANTO COMO UM RESULTADO DA INDUÇÃO DA CYP3A4. DEVIDO À SIMILARIDADE ESTRUTURAL ENTRE FULVESTRANTO E O ESTRADIOL, O FULVESTRANTO PODE INTERFERIR NOS ENSAIOS DE DOSEAMENTO DE ESTRADIOL BASEADOS EM ANTICORPO, PODENDO RESULTAR EM NÍVEL DE ESTRADIOL FALSAMENTE ELEVADO. **FU mini V01 - 07/2018.****

letrozol

Comprimido revestido, 2,5 mg
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES: comprimidos revestidos 2,5 mg • Cartucho contendo 30 comprimidos revestidos de 2,5 mg, **VIA ORAL - USO ADULTO COMPOSIÇÃO:** cada comprimido revestido contém 2,5 mg de **letrozol** • Excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio e macrogol. **INDICAÇÕES:** tratamento adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor hormonal positivo. Tratamento adjuvante estendido de câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa que tenham recebido terapia adjuvante padrão prévio com tamoxifeno por 5 anos. Tratamento de primeira linha no câncer de mama avançado hormônio dependente em mulheres na pós-menopausa. Tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênios. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado receptor hormonal positivo, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama para aquelas mulheres que não eram originalmente consideradas candidatas a este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve seguir o tratamento padrão. **CONTRAINDICAÇÕES:** a conhecida hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente. Estado endócrino pré-menopausa; gravidez, lactação. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: letrozol** não foi investigado em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min. Deve-se considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para tais pacientes antes da administração de **letrozol**. **Insuficiência hepática:** em pacientes com insuficiência hepática grave (escore Child-Pugh C), a exposição sistêmica e a meia-vida terminal foram aproximadamente o dobro comparadas a voluntários saudáveis. Tais pacientes devem, portanto, ser monitorados sob cuidadosa supervisão. **Efeitos ósseos:** osteoporose ou fraturas ósseas foram reportadas com uso de **letrozol**. Portanto, é recomendado um monitoramento global da saúde óssea durante o tratamento. **Estado de menopausa:** em pacientes cujo estado de menopausa não é claro, os níveis de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e/ou estradiol devem ser medidos antes de se iniciar o tratamento com **letrozol**. Somente mulheres no estado endócrino pós-menopausa confirmado devem receber **letrozol**. **Fertilidade:** a ação farmacológica do **letrozol** é reduzir a produção de estrogênio através da inibição da aromatase. Em mulheres na pré-menopausa, a inibição da síntese de estrogênio leva ao aumento do *feedback* (realimentação) nos níveis de gonadotropina (LH, FSH). Os níveis de FSH aumentados, por sua vez, estimulam o crescimento folicular e podem induzir a ovulação. **Interações:** a coadministração de **letrozol** com tamoxifeno, outros antiestrogênicos ou terapias contendo estrogênicos devem ser evitados uma vez que estas substâncias podem diminuir a ação farmacológica do **letrozol**. O mecanismo desta interação é desconhecido. **Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes. Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas:** Uma vez que cansaço e tontura têm sido observados com o uso de **letrozol** e sonolência tem sido reportada incomumente, é recomendada cautela na condução de veículos e/ou operação de máquinas. **Gravidez:** **letrozol** é contraindicado em mulheres grávidas. **letrozol** pode causar dano fetal quando administrado em uma mulher grávida. A paciente deve ser informada do risco potencial ao fato, caso **letrozol** seja utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a utilização deste medicamento. Não existem estudos clínicos conduzidos em mulheres grávidas com **letrozol**. Entretanto, existem relatos pós comercialização de abortos espontâneos e anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que tomaram **letrozol** durante a gestação. Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos demonstraram embriotoxicidade e fetotoxicidade induzida por **letrozol** bem como teratogenicidade. **letrozol** causou efeitos adversos na gravidez, incluindo má formação congênitas em ratos e coelhos e doses muito menores do que a dose diária máxima recomendada para humanos (DMRH) numa base de mg/m². Os efeitos observados incluíram maior perda pós-implantação da gravidez e reabsorção, menos fetos vivos e má formação fetal que afetam o sistema renal e esquelético. Casos isolados de defeitos congênitos (fusão labial, genitalia ambígua) foram relatados em bebês nascidos de mulheres expostas ao uso *off label* (tratamento de infertilidade, indução de ovulação) de **letrozol** durante a gravidez. **Lactação: letrozol** está contraindicado durante a lactação. Não se sabe se **letrozol** é excretado no leite humano. Não há dados sobre os efeitos de **letrozol** sobre a criança amamentada ou na produção de leite. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e, devido ao potencial de reações adversas em lactentes de **letrozol**, a mulher que esteja amamentando deve ser informada sobre os riscos potenciais para a criança. Os benefícios de desenvolvimento e saúde do aleitamento devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para **letrozol** e quaisquer potenciais efeitos adversos de **letrozol** sobre a criança amamentada ou da condição materna subjacente. **Potencial reprodutivo (homens e mulheres) contraceção:** o médico precisa discutir com a paciente sobre a necessidade do uso de um método de contracepção adequado para mulheres que tenham potencial de engravidar, incluindo mulheres que estejam na perimenopausa ou aquelas que iniciaram recentemente a pós-menopausa, até que este estado de pós-menopausa esteja totalmente estabelecido. Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas de que os dados humanos e os estudos em animais demonstraram que **letrozol** é prejudicial ao feto em desenvolvimento. As mulheres sexualmente ativas de potencial reprodutivo devem utilizar contracepção eficaz (método que resulta em taxas de gravidez menores que 1%) ao utilizar **letrozol** durante o tratamento e por 20 dias (5x 2T) após interromperem o tratamento com **letrozol**. **Infertilidade:** estudos de fertilidade em ratos mostraram que **letrozol** tem efeitos adversos na fertilidade masculina e feminina em doses relevantes para o homem. A exposição de **letrozol** em ratos lactentes foi associada a um desempenho reprodutivo prejudicado da prole masculina com uma dose de **letrozol** não baixa quanto 0,003 mg/kg/dia. Não houveram efeitos sobre o desenvolvimento reprodutivo da prole feminina. Num estudo de ratos jovens, a fertilidade diminuiu em todas as doses (menor dose de 0,003 g/kg/dia) foi acompanhada por hipotrofia da hipófise, alterações testiculares que incluíram degeneração do epitélio tubular seminífero e atrofia do trato reprodutivo feminino. Com exceção do tamanho ósseo em fêmeas e alterações morfológicas nos testículos, todos os efeitos foram pelo menos parcialmente reversíveis. Com base nos estudos em animais, **letrozol** pode prejudicar a fertilidade em machos de potencial reprodutivo. **Este medicamento pode causar doping. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: o letrozol** é metabolizado principalmente no fígado e as enzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2A6 mediam o clearance (depuração) metabólico do **letrozol**. Portanto, a eliminação sistêmica de **letrozol** pode ser influenciada por fármacos conhecidos por afetarem a CYP3A4 e CYP2A6. O metabolismo do **letrozol** parece ter uma afinidade baixa para a enzima CYP3A4, porque a enzima não foi ser saturada em concentrações de mais de 150 vezes superiores às observadas no plasma para **letrozol** no estado de equilíbrio em situação clínica típica. **Fármacos que podem aumentar as concentrações séricas de letrozol:** inibidores das atividades da CYP3A4 e CYP2A6 podem diminuir o metabolismo de **letrozol** e, assim, aumentar a concentração plasmática de **letrozol**. A administração concomitante com medicamentos que inibem fortemente estas enzimas (inibidores fortes de CYP3A4; incluindo mas não limitado a cetozanazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, daritromicina e telitromicina; CYP2A6 (por exemplo, metoxaleno) podem aumentar a exposição ao **letrozol**. Portanto, é recomendado precaução em pacientes para os quais os inibidores fortes de CYP3A4 e CYP2A6 são administrados. **Fármacos que podem diminuir as concentrações séricas de letrozol:** os indutores das atividades da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo do **letrozol** e, assim, diminuir a concentração plasmática do **letrozol**. A administração concomitante de medicamentos que induzem a CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e Erva de São João) pode reduzir a exposição ao **letrozol**. Portanto, é recomendada precaução em pacientes para os quais os indutores fortes de CYP3A4 são administrados. Nenhum medicamento indutor é conhecido para CYP2A6. A coadministração de **letrozol** (2,5 mg) e 20 mg diárias de tamoxifeno resultou em uma redução nos níveis plasmáticos de **letrozol** em média de 38%. A experiência clínica na segunda-linha dos ensaios de câncer de mama indica que nem o efeito terapêutico do tratamento com **letrozol** e nem a ocorrência de reações adversas aumentam se **letrozol** for administrado imediatamente após o tamoxifeno. O mecanismo desta interação é desconhecido. **Fármacos que podem ter suas concentrações séricas sistêmicas alteradas pelo letrozol:** *in vitro*, o **letrozol** inibe as isoenzimas do citocromo P450 CYP2A6 e, moderadamente, CYP2C19, mas a relevância clínica é desconhecida. Portanto, precaução é indicada quando da administração de **letrozol** concomitantemente com medicamentos cuja eliminação depende principalmente de CYP2C19 e cujo índice terapêutico é estreito (por exemplo, fenitoína, clodrogrel). Nenhum substrato com índice terapêutico estreito é conhecido para CYP2A6. Estudos clínicos de interação com cimetidina (um conhecido inibidor não específico de CYP2C19 e CYP3A4) e varfarina (substrato sensível para CYP2C9 com uma estreita janela terapêutica e comumente usado como comedição em população-alvo do **letrozol**) indicaram que a coadministração de **letrozol** com esses medicamentos não resultam em interações medicamentosas clinicamente significativas. **Uma revisão na base de dados de ensaios clínicos indicou nenhuma evidência de outras interações clinicamente relevantes com outros medicamentos prescritos. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Modo de administração: letrozol** deve ser tomado por via oral, e pode ser tomado com ou sem alimentos porque os alimentos não têm efeito sobre a extensão da absorção. **Dose perdida:** a dose perdida deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, a dose perdida deve ser ignorada, e o paciente deve voltar ao seu esquema posológico regular. As doses não devem ser dobradas, pois com doses diárias acima da dose recomendada de 2,5 mg, foi observado excesso de proporcionalidade da exposição sistêmica. **Posologia adultos:** a dose recomendada de **letrozol** é de 2,5 mg uma vez ao dia. No tratamento adjuvante e adjuvante estendido, o tratamento com **letrozol** deve continuar por 5 anos ou até a recorrência/recidiva da doença, ou que o ocorrer primeiro. Em um grande estudo pivotal de **letrozol** versus tamoxifeno no tratamento adjuvante, nenhum benefício em eficácia e segurança foi obtido pela administração sequencial desses tratamentos comparados com **letrozol** administrado continuamente por 5 anos. Em pacientes com doença metastática, o tratamento com **letrozol** deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. No cenário (pré-operatório) neoadjuvante, o tratamento com **letrozol** deve ser continuado durante 4 a 8 meses, a fim de estabelecer a redução ótima do tumor. Se a resposta não for adequada, o tratamento com **letrozol** deve ser interrompido, a cirurgia marcada e/ou outras opções terapêuticas discutidas com o paciente. **Insuficiência hepática:** nenhum ajuste de dose de **letrozol** é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (escore Child-Pugh A ou B). Dados insuficientes estão disponíveis para pacientes com insuficiência hepática grave, porém os pacientes com insuficiência hepática grave (escore Child-Pugh C) devem ser monitorados sob estreita supervisão. **Insuficiência renal:** nenhum ajuste de dose de **letrozol** é necessário para pacientes com insuficiência renal com clearance (depuração) de creatinina (Cl_{cr}) ≥ 10 mL/min. Dados insuficientes estão disponíveis nos casos de insuficiência renal com Cl_{cr}<10 mL/min. **Pacientes pediátricos: letrozol** não é recomendado para uso em crianças e adolescentes. A segurança e eficácia de **letrozol** em crianças e adolescentes com idade até 17 anos não foram estabelecidas. Dados limitados estão disponíveis e nenhuma recomendação sobre posologia pode ser feita. **Pacientes geriátricos (65 anos ou mais):** nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. REAÇÕES ADVERSAS: letrozol** foi bem tolerado de forma geral em todos os estudos, tanto em primeira linha como em segunda linha no tratamento do câncer de mama avançado, bem como no tratamento adjuvante de câncer de mama inicial e no tratamento adjuvante estendido em mulheres que receberam terapia adjuvante prévia padrão com tamoxifeno. Aproximadamente um terço das pacientes tratadas com **letrozol** nos cenários metastático e neoadjuvante, aproximadamente 81% das tratadas no cenário adjuvante (tanto para os braços de **letrozol** e tamoxifeno). 87-88% dos pacientes nos braços de tratamento sequenciais, com uma duração mediana de tratamento de 60 meses, e aproximadamente 80% das pacientes no cenário adjuvante estendido (tanto para os braços de **letrozol** e placebo, numa duração mediana de tratamento de 60 meses) apresentaram reações adversas. Geralmente, as reações adversas observadas são de natureza leve a moderada, sendo que muitas estão associadas à privação de estrogênio. Os relatos de reações adversas mais frequentes nos estudos clínicos foram: ondas de calor, artralgia, náuseas e fadiga. **Muito comum (≥1/10):** hipercolesterolemia, ondas de calor, hiperidrose, artralgia e fadiga (incluindo astenia, mal-estar). **Comum (≥1/10 a <1/10):** diminuição e aumento do apetite, depressão, dor de cabeça, tontura, vertigem, palpitações, hipertensão, náusea, vômito, dispepsia, constipação, diarreia, dor abdominal, alopecia, pele seca, erupção cutânea (rash) (incluindo rash eritematoso, maculopapular, psoríaseiforme e vesicular), mialgia, dor óssea, osteoporose, fraturas ósseas, artrite, dores nas costas, hemorragia vaginal, edema periférico, dor torácica, aumento de peso e queda. **Incomum (≥ 0,1%, < 1%):** infecção do trato urinário, dor tumoral, leucopenia, ansiedade (incluindo nervosismo), irritabilidade, sonolência, insônia, alterações de memória, disúria (incluindo paruresia, hipotesúria), digausia, acidente cerebrovascular, síndrome do lúnel do corpo, catatarata, irritação ocular, visão embaçada, taquicardia, eventos isquêmicos cardíacos (incluindo nova angina ou agravamento de angina, angina exigindo cirurgia, infarto do miocárdio e isquemia do miocárdio), tromboflebite (incluindo tromboflebite venosa superficial e profunda), dispnéia, tosse, estomatite, boca seca, aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubina, icterícia, prurido, urticária, polúria, descarga vaginal, ressecamento vulvovaginal, dor nas mamas, edema geral, parestesia, ressecamento da mucosa, sede e diminuição de peso **Rara (≥ 0,01%, <0,1%):** embolia pulmonar, trombose arterial e infarto cerebral. **Muito rara (< 0,01%):** hepatite. **Desconhecida:** reação anafilática, angioedema, necrose epidérmica tóxica, eritema multiforme, dedo em galcho. **SUPERDOSE** Casos isolados de superdose com **letrozol** foram relatados. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. DIZERES LEGAIS** Nº de Registro MS. 1.5143.0036. Farmacêutica Responsável: Fabíola F. Rorato - CRF SP: 38.718. **Fabricado por:** CADILA HEALTHCARE LIMITED, Sarkhej-Bavla N.H. No8 A - Moraiya, Tal: Sanand Ahmedabad: 382 210 - Índia Mfg. Lic Nº G/1486. **Importado por:** ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA, Estrada Governador Chagas Freitas, 340 - Vila do Governador - Rio de Janeiro - RJ - CEP: 21932-820 - CNPJ: 05.254.971/0001-81. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Registrado e Comercializado por:** Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda, Av. Guido Caloi, 1.985 - galpão 11 - Jd. São Luis - São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ nº 03.978.166/0001-75. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. CONTRAINDICAÇÕES:** CONHECIDA HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A QUALQUER EXCIPIENTE. ESTADO ENDÓCRINO PRÉ-MENOPAUSEA; GRAVIDEZ, LACTAÇÃO. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O LETROZOL É METABOLIZADO PRINCIPALMENTE NO FÍGADO E AS ENZIMAS DO CITOCROMO P450, CYP3A4 E CYP2A6 MEDIAM O CLEARANCE (DEPURAÇÃO) METABÓLICO DO LETROZOL. PORTANTO, A ELIMINAÇÃO SISTÊMICA DE LETROZOL PODE SER INFLUENCIADA POR FÁRMACOS CONHECIDOS POR AFETAREM A CYP3A4 E CYP2A6. O METABOLISMO DO LETROZOL PARECE TER UMA AFINIDADE BAIXA PARA A ENZIMA CYP3A4, PORQUE A ENZIMA NÃO PODE SER SATURADA EM CONCENTRAÇÕES DE MAIS DE 150 VEZES SUPERIORES ÀS OBSERVADAS NO PLASMA PARA LETROZOL NO ESTADO DE EQUILÍBRIO EM SITUAÇÃO CLÍNICA TÍPICA. **LT mini V01 - 01/2019.****

REFERÊNCIAS: 1. Bula do produto (fulvestranto); 2. Dr. Reddy's/Data on file; 3. Diário Oficial da União; 4. Bula do produto (letrozol);

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jardim São Luis

CEP: 05802-140 - São Paulo/SP - Brasil

www.drreddys.com

SAC 0800.77.07.990
carebrasil@drreddys.com

DRL 0110 - NOV/20199 - Impresso em NOV/2019



fulvestranto

250 mg/5mL



Terapia hormonal para mulheres na pós-menopausa com **câncer de mama localmente avançado ou metastático**, previamente tratadas com um antiestrógeno.¹

Agulha hipodérmica de segurança.

Aprovado nos seguintes países:^{2,3}



Países Europeus*



Chile



Brasil



Outros países**

* Alemanha, França, Reino Unido.

** Bielorrússia, Colômbia, Jamaica, Cazaquistão, Malásia, Marrocos, Ucrânia, Uzbequistão.

➔ **Agulha com bisel para cima**

- Fácil desempenho de injeção com ângulo baixo
- Conforto do paciente

➔ **Tecnologia de ativação fácil**

Para proteção rápida e fácil da ponta da agulha

➔ **Rolha elastomérica**

Permite uma barreira estéril com lacre à prova de violação



letrozol 2,5 mg

Indicado para o tratamento de pacientes na pós-menopausa com **câncer de mama receptor hormonal positivo**.⁴

acetato de abiraterona

Comprimidos revestidos 250 mg

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO: comprimidos revestidos de 250 mg de **acetato de abiraterona** em frasco com 120 comprimidos. **VIA ORAL. USO ADULTO. COMPOSIÇÃO:** cada comprimido revestido contém 250 mg de **acetato de abiraterona**, que corresponde a 223 mg de abiraterona. **Excipientes:** lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, povidona, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, Opadry branco (hipromelose, dióxido de titânio e macrogol). **INDICAÇÕES:** o medicamento **acetato de abiraterona**, em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para: - o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica; - o tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel. O medicamento **acetato de abiraterona**, em combinação com prednisona e terapia de privação androgênica (agonista de hormônio liberador de gonadotrofina ou castração cirúrgica), é indicado para: o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, com diagnóstico recente, não tratados anteriormente com hormônios (mHNP) ou pacientes que estavam em tratamento hormonal por não mais que três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (mHSPC). **CONTRAINDICAÇÕES:** este medicamento é **contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas**. Este medicamento é **contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente presente na formulação**. Este medicamento é **contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave, Categoria X de gravidez**. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** **Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides:** acetato de abiraterona pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17. A administração concomitante de um corticosteroide suprime o estímulo do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando em redução da incidência e da gravidade destas reações adversas. É necessário ter cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas pré-existentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica, como por exemplo aqueles com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular. O **acetato de abiraterona** deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança de **acetato de abiraterona** em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 50%, ou insuficiência cardíaca Classe III ou IV da "New York Heart Association" (NYHA) (no estudo 301), ou insuficiência cardíaca Classe II a IV da NYHA (nos Estudos 3011 e 302) não foi estabelecida (vide "Reações Adversas" e "Resultados de Eficácia"). A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com **acetato de abiraterona**. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados pelo menos mensalmente. O prolongamento de QT foi observado em pacientes com hipocalcemia em associação com o tratamento com **acetato de abiraterona**.

Densidade óssea: diminuição da densidade óssea pode ocorrer em homens com câncer de próstata avançado metastático (câncer de próstata resistente à castração). O uso de **acetato de abiraterona** em combinação com um glucocorticoide pode aumentar esse efeito. Efeitos do músculo esquelético: casos de miopatia foram relatados em pacientes tratados com **acetato de abiraterona**. Alguns pacientes apresentaram rabdomiólise com insuficiência renal. A maioria dos casos foi desenvolvida no primeiro mês de tratamento e recuperada após a retirada de **acetato de abiraterona**. Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopatia/rabdomiólise. **Hepatotoxicidade e insuficiência hepática:** pacientes acenados das enzimas hepáticas levando à descontinuação do medicamento ou modificação da dose ocorreram em estudos clínicos controlados. Os níveis séricos de transaminases e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com **acetato de abiraterona**, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento e, depois disso, mensalmente. Se sintomas clínicos ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade forem observados, as transaminases séricas devem ser avaliadas imediatamente. Se a qualquer momento os níveis de ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) aumentarem mais de 5 vezes o limite superior da normalidade ou se os níveis de bilirrubina se elevarem acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com **acetato de abiraterona** deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado. A retomada do tratamento com **acetato de abiraterona** somente pode ocorrer após o retorno dos testes de função hepática aos níveis da linha de base e em nível de dose reduzida. Em pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, o **acetato de abiraterona** deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com o **acetato de abiraterona**. Pacientes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos estudos clínicos; portanto, o uso de **acetato de abiraterona** nesta população não é recomendado. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de **acetato de abiraterona** quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. O **acetato de abiraterona** deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco. Há raros relatos de pós-comercialização de insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante, alguns com desfecho fatal. **Retirada dos corticosteroides e cobertura de situações de estresse:** recomenda-se cautela e, se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de **acetato de abiraterona** continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoide. Em pacientes recebendo prednisona ou prednisolona que estão sujeitos a estresse fora do comum, uma dose aumentada de um corticosteroide pode ser indicada antes, durante ou depois da situação de estresse. **Uso com quimioterapia:** a segurança e a eficácia do uso concomitante de **acetato de abiraterona** e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida. **Uso em combinação com dicloreto de rádio 223:** em um estudo clínico randomizado em pacientes assintomático ou levemente sintomático com câncer de próstata resistente à castração metastático predominantemente óssea, no momento da descoberta, a adição de dicloreto de rádio 223 a **acetato de abiraterona** mais prednisona/prednisolona mostrou um aumento na mortalidade e uma taxa aumentada de fratura. O dicloreto de rádio 223 não é recomendado para uso em combinação com **acetato de abiraterona** mais prednisona/prednisolona fora dos estudos clínicos. **Potenciais riscos:** há risco potencial de anemia e disfunção sexual em homens com câncer de próstata resistente à castração, incluindo os pacientes em tratamento com **acetato de abiraterona**. **Uso durante a gravidez (Categoria X):** o **acetato de abiraterona** é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas. Não há dados em humanos sobre o uso de **acetato de abiraterona** na gravidez e **acetato de abiraterona** não é para uso em mulheres em idade fértil. É esperado que o uso de um inibidor da CYP17 pela mãe produza alterações em níveis hormonais que poderiam afetar o desenvolvimento do feto. Não se sabe se a abiraterona ou seus metabólitos estão presentes no sêmen. O uso de preservativo é necessário se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher grávida. Se o paciente tiver relações sexuais com uma mulher em idade fértil, ele deve utilizar preservativo com outro método contraceptivo efetivo. Para evitar exposição inadvertida, mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem manusear **acetato de abiraterona** comprimidos de 250 mg sem proteção, por exemplo, sem luvas. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.** **Uso durante a lactação:** o **acetato de abiraterona** não é indicado para uso em mulheres. Não se sabe se o **acetato de abiraterona** ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de **acetato de abiraterona** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Não é esperado que **acetato de abiraterona** afete a capacidade de dirigir e operar máquinas. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: efeito dos alimentos no acetato de abiraterona** a administração de **acetato de abiraterona** com alimentos aumenta significativamente a absorção desse ativo. A eficácia e a segurança de **acetato de abiraterona** administrado com alimento não foram estabelecidas. O **acetato de abiraterona** não deve ser tomado com alimentos. **Interação com outros medicamentos:** potencial de outras drogas para afetar a exposição a abiraterona em um estudo clínico de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis tratados previamente com um inibidor forte de CYP3A4 (rifampicina, dose diária de 600 mg, por 6 dias), seguido de uma dose única de 1.000 mg de **acetato de abiraterona**, houve redução de 53% na AUC_{0-∞} plasmática média de abiraterona. Indutores fortes da CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital) devem ser evitados durante o tratamento com **acetato de abiraterona**, ou utilizados acompanhados de uma avaliação cuidadosa da eficácia clínica. Em um estudo clínico separado de interação farmacocinética em indivíduos saudáveis, a coadministração de cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, não teve efeito clínico significativo na farmacocinética da abiraterona. **Potencial do acetato de abiraterona para afetar a exposição a outros medicamentos:** a abiraterona é um inibidor das enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C8 metabolizadoras de medicamentos. Em um estudo para determinar os efeitos do **acetato de abiraterona** (associado a prednisona) em uma dose única do substrato de CYP2D6 dextrometorfano, a exposição sistêmica (AUC) do dextrometorfano aumentou em aproximadamente 200%. A AUC₂₄ para o dextrometorfano, o metabólito ativo do dextrometorfano, aumentou cerca de 33%. Recomenda-se cautela quando o **acetato de abiraterona** é administrado com medicamentos ativados ou metabolizados pela CYP2D6, particularmente com medicamentos que têm índice terapêutico estreito. A redução da dose de medicamentos com índice terapêutico estreito metabolizados pela CYP2D6 deve ser considerada. No mesmo estudo para determinar os efeitos do **acetato de abiraterona** (associado a prednisona) em uma dose única do substrato de CYP1A2 teofilina, não foi observado aumento na exposição sistêmica à teofilina. Em um estudo de interação medicamentosa com CYP2C8 em indivíduos saudáveis, a AUC de pioglitazona aumentou em 46% e as AUCs para M-III e M-IV, os metabólitos ativos da pioglitazona, diminuíram em 10% cada um quando a pioglitazona foi administrada concomitantemente com uma dose única de 1.000 mg de **acetato de abiraterona**. Embora estes resultados indiquem que não é esperado aumento clinicamente relevante na exposição quando o **acetato de abiraterona** é combinado com medicamentos que são predominantemente eliminados via CYP2C8, os pacientes devem ser monitorados para sinais de toxicidade relacionada aos substratos da CYP2C8 com índice terapêutico estreito, se utilizados concomitantemente com **acetato de abiraterona**. **Interações com álcool e nicotina:** não há dados disponíveis sobre a interação de **acetato de abiraterona** e álcool ou nicotina. **Uso com produtos conhecidos por prolongar o intervalo QT:** uma vez que o tratamento de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT, recomenda-se cautela ao administrar **acetato de abiraterona** com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT ou medicamentos capazes de induzir torções de pontos, como a classe IA (por exemplo, quinidina, disopiramide) ou classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc. **Uso com espirolactona:** a espirolactona liga-se ao receptor de andrógenos e pode aumentar os níveis de antígeno prostático específico (PSA). O **acetato de abiraterona** não é recomendado. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: posologia** A dose recomendada de **acetato de abiraterona** é 1.000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, que não deve ser realizada durante a refeição. O **acetato de abiraterona** deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas após uma refeição. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água. A dose máxima diária de 1.000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) não deve ser excedida. A terapia concomitante de privação de andrógenos (ADT) deve ser usada em combinação com **acetato de abiraterona** e prednisona/prednisolona em câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônios (mHNP) ou pacientes que estavam sob tratamento hormonal por não mais de três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (hormônio sensível). **Dose de prednisona ou prednisolona:** para câncer de próstata metastático não tratado anteriormente com hormônio ou câncer de próstata hormônio-sensível metastático (mHNP), **acetato de abiraterona** é utilizado com 5 mg de prednisona ou prednisolona diariamente. Para o câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC), **acetato de abiraterona** é utilizado com 10 mg de prednisona ou prednisolona diariamente. **Monitoramento recomendado:** os níveis de transaminases séricas e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com **acetato de abiraterona**, a cada duas semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e após este período mensalmente. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados mensalmente. Recomenda-se que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a progressão dos níveis de PSA (Antígeno Prostático Específico) associada à progressão radiográfica e sintomática ou clínica. **Insuficiência hepática:** não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve preexistente. Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de **acetato de abiraterona** quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose. O **acetato de abiraterona** deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada e somente se o benefício compensar claramente o possível risco. O **acetato de abiraterona** não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave. **Manejo da dose para pacientes com aumento das transaminases durante o tratamento:** para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade durante o tratamento com **acetato de abiraterona** [aumentos da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) 5 vezes acima do limite superior da normalidade ou aumento da bilirrubina 3 vezes acima do limite superior da normalidade] o tratamento deve ser suspenso imediatamente até a normalização dos testes de função hepática. O tratamento pode ser reiniciado com redução da dose para 500 mg (2 comprimidos de 250 mg) uma vez ao dia, após os testes de função hepática retornarem aos níveis basais do paciente. Para os pacientes nos quais o tratamento está sendo reintroduzido, as transaminases séricas e a bilirrubina devem ser monitoradas no mínimo a cada duas semanas durante 3 meses e depois disso mensalmente. Se ocorrer hepatotoxicidade com a dose reduzida de 500 mg/dia, descontinuar o tratamento com **acetato de abiraterona**. As doses reduzidas não devem ser tomadas com alimentos. Se os pacientes desenvolverem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, **acetato de abiraterona** deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com **acetato de abiraterona**. **Insuficiência renal:** Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.** **REAÇÕES ADVERSAS:** as reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de **acetato de abiraterona**, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com o **acetato de abiraterona** não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. Em uma análise das reações adversas dos estudos compostos de Fase 3 com **acetato de abiraterona**, as reações adversas que foram observadas em ≥ 10% dos pacientes foram: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário, e aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase. O **acetato de abiraterona** pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação. Em estudos Fase 3, os efeitos mineralocorticoides esperados observados mais frequentemente em pacientes tratados com **acetato de abiraterona** em comparação ao placebo foram: hipopotassemia (18% versus 8%), hipertensão (22% versus 16%) e retenção hídrica (edema periférico) (23% versus 17%), respectivamente. Em pacientes tratados com **acetato de abiraterona** versus pacientes tratados com placebo: hipopotassemia de grau 3 e 4 foi observada em 6% versus 1%, hipertensão de grau 3 e 4 foi observada em 7% versus 5%, e retenção hídrica de grau 3 e 4 foi observada em 1% versus 1% dos pacientes, respectivamente. Em geral, foi possível controlar com êxito os efeitos mineralocorticoides com medicamentos. O uso concomitante de corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas. **Experiência de pós-comercialização:** as reações adversas apresentadas a seguir foram identificadas durante a experiência pós-comercialização, com base em relatos espontâneos com o uso de **acetato de abiraterona**. **Classe de Sistema de Órgãos Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:** reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000): alveolite alérgica. **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100): rabdomiólise, miopatia. **Distúrbios hepatobiliares:** Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000): hepatite fulminante, insuficiência hepática aguda. **Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. SUPERDOSE:** a experiência de superdose em humanos é limitada. Não há antídoto específico. Em caso de superdose, a administração de **acetato de abiraterona** deve ser interrompida e medidas gerais de suporte devem ser adotadas, incluindo o monitoramento para arritmias. A função hepática também deve ser avaliada.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. DIZERES LEGAIS. MS- 15143.0028. Farm. Resp.: Fabíola F. Rorato - CRF/SP nº 38.718. **Fabricado por:** Dr. Reddy's Laboratories Ltd., FTO Unit VII, Plot Nos. P1 to P9 Phase III VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam District - 530 046 - Andhra Pradesh, Índia. **Importado por:** Dr. Reddy's Farmacéutica do Brasil Ltda. Av. Guido Caloi, 1985 - Galpão 11 - Jd. São Luís - São Paulo - SP - CEP: 05802-140 - CNPJ 03.978.166/0001-75. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SAC 0800 770 07 950. carebrasil@drreddys.com. AB mini V03 - 01/2019.

CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM MULHERES GRÁVIDAS OU QUE POTENCIALMENTE POSSAM ESTAR GRÁVIDAS. ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU QUALQUER EXCIPIENTE PRESENTE NA FORMULAÇÃO. ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: A ABIRATERONA É UM INIBIDOR DAS ENZIMAS HEPÁTICAS CYP2D6 E CYP2C8 METABOLIZADORAS DE MEDICAMENTOS. EM UM ESTUDO PARA DETERMINAR OS EFEITOS DO ACETATO DE ABIRATERONA (ASSOCIADO A PREDNISONA) EM UMA DOSE ÚNICA DO SUBSTRATO DE CYP2D6 DEXTROMETORFANO, A EXPOSIÇÃO SISTÊMICA (AUC) DO DEXTROMETORFANO AUMENTOU EM APROXIMADAMENTE 200%. A AUC₂₄ PARA O DEXTROMETORFANO, O METABÓLITO ATIVO DO DEXTROMETORFANO, AUMENTOU CERCA DE 33%. RECOMENDA-SE CAUTELA QUANDO O ACETATO DE ABIRATERONA É ADMINISTRADO COM MEDICAMENTOS ATIVADOS OU METABOLIZADOS PELA CYP2D6, PARTICULARMENTE COM MEDICAMENTOS QUE TÊM ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO. A REDUÇÃO DA DOSE DE MEDICAMENTOS COM ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO METABOLIZADOS PELA CYP2D6 DEVE SER CONSIDERADA.

Referências
1. Acetato de abiraterona. Bula do produto.
2. Diário Oficial da União - Página 14 do Suplemento em 20/11/2017.
3. Dr. Reddy's/Data on file.

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.

Av. Guido Caloi, 1.985 - Galpão 11 - Jardim São Luís

CEP: 05802-140 - São Paulo/SP - Brasil

www.drreddys.com

SAC 0800.77.07.990

carebrasil@drreddys.com

DRL0100 - ABR-2019 - Impresso em MAI/2019

Dr. Reddy's 

A Dr. Reddy's
é sua parceira e
amplia oportunidades
para o tratamento do
Câncer de Próstata

abiraterona

acetato de abiraterona 250 mg

 **Indicada para o tratamento do:**

-  Câncer de próstata **metastático hormônio-sensível em primeira linha (mHSPC)¹**
-  Câncer de próstata **metastático resistente à castração (mCRPC)¹**



(1°)

genérico do acetato de abiraterona no Brasil²

Dr.Reddy's 

Good Health Can't Wait.



Custos reduzidos

Os processos de fabricação da Dr. Reddy's são verticalmente integrados e a produção própria de IFAs permite reduzir significativamente o custo final dos medicamentos.³



Qualidade garantida

Para garantir a qualidade, a Dr. Reddy's constitui o controle de qualidade com o processo de produção desde a concepção do medicamento, além de possuir Centros de Pesquisa e Desenvolvimento e instalações de produção aprovadas pelo FDA dos EUA e outros órgãos regulatórios do mundo.³



Tratamento acessível

Ao oferecer medicamentos com custo acessível, a Dr. Reddy's assegura que pacientes no mundo recebam o tratamento que precisam.³