
FEMARA[®]

letrozol

Forma farmacêutica e apresentação

Comprimidos revestidos. Embalagem com 28 comprimidos de 2,5 mg.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de letrozol. *Excipientes:* dióxido de silício, amido, lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: FEMARA tem como substância ativa o letrozol que é um agente antineoplásico inibidor da biossíntese de estrógeno.

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser mantido à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

Gravidez e lactação: Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. FEMARA não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Se você tem chance de engravidar, ou se encontra no início da menopausa ou se está no período pré-menopausa, discuta com seu médico sobre a necessidade do uso de um método de contracepção uma vez que é possível a ocorrência de gravidez.

Cuidados de administração: Os comprimidos devem ser tomados com o auxílio de um pouco de água. Se você esquecer de tomar uma dose, faça-o assim que se der conta do esquecimento. No entanto, se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, não tome o comprimido que você esqueceu e retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (os dois comprimidos de uma única vez). Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: algumas reações adversas podem ocorrer com o uso de FEMARA. Essas reações são, em sua maioria, de intensidade leve a moderada e geralmente desaparecem após alguns dias ou algumas semanas de tratamento.

Algumas das reações adversas, como ondas de calor, perda de cabelo ou sangramento vaginal ocorrem devido à falta de estrógeno em seu corpo.

Algumas reações adversas são muito comuns (afetando mais de 10 em cada 100 pacientes):

- ondas de calor
- dor nos ossos e juntas

Se qualquer uma destas reações adversas lhe afetarem gravemente, **avise seu médico.**

Algumas reações adversas são comuns (afetando 1 a 10 em cada 100 pacientes). Se as seguintes reações adversas lhe afetarem gravemente, **avise seu médico:**

- problemas gastrintestinais, como enjôos, vômitos, indigestão, constipação, diarreia
- cansaço
- aumento ou perda de apetite
- dor de cabeça
- mal estar geral
- aumento de peso
- tontura
- perda de cabelo

- aumento da transpiração
- alergias da pele
- dores musculares
- tristeza (depressão)
- alto nível de colesterol no sangue (hipercolesterolemia)
- diminuição ou desgaste dos ossos (osteoporose), levando a fraturas ósseas em alguns casos

Outros efeitos adversos pouco comuns (afetam 1 a 10 em cada 1.000 pacientes):

- perturbação nervosa como ansiedade, nervosismo, irritabilidade, sonolência, problemas de memória, insônia
- distúrbio da sensibilidade física (distesia)
- irritação dos olhos
- palpitações, aumento rápido da frequência cardíaca, aumento da pressão sanguínea (hipertensão)
- ressecamento da pele, coceira, *rash* (erupção cutânea) (urticária)
- distúrbio vaginal como sangramento, secreção ou ressecamento
- dores abdominais
- rigidez nas juntas (artrite)
- dores no peito
- febre
- sede, distúrbios do sabor, boca seca
- ressecamento das membranas mucosas
- diminuição do peso
- infecção do trato urinário, aumento da frequência urinária
- tosse
- resultados anormais do teste da função do fígado (alterações no exame de sangue)

Algumas reações adversas podem ser graves, mas são muito raras (menos que 1 em cada 10.000 pacientes), raras ou incomuns (afetando 1 a 100 a cada 10.000 pacientes). **Avise seu médico imediatamente**, se alguma das seguintes reações adversas ocorrerem:

- aperto ou sensação de peso no peito ou dor irradiada para os braços ou pernas (pés) (sinais de problema no coração como ataque cardíaco)
 - fraqueza ou dormência nos membros ou na face, dificuldade de falar (sinais de derrame)
 - inchaço e vermelhidão das veias as quais são extremamente delicadas e possivelmente dolorosas ao toque (sinal de tromboflebite)
 - inchaço dos braços, mãos, pés, tornozelo ou outras partes do corpo (sinal de edema)
 - inchaço principalmente da face e da garganta (sinais de reação alérgica)
 - febre grave, calafrios ou úlceras na boca devido a infecções (sinal de baixo nível de leucócitos)
 - visão borrada (sinal de catarata)
 - dificuldade de respirar, dor no peito, desmaios, aumento rápido da frequência cardíaca, pele azulada (sinal de formação de um coágulo sanguíneo, por exemplo embolismo pulmonar)
 - pele e olhos amarelados, náusea, perda de apetite, urina com coloração escura (sinal de hepatite)
 - erupção cutânea (*rash*), pele avermelhada, formação de bolhas com líquido nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (sinais de distúrbios na pele)
- Não fique alarmado com essa lista de possíveis reações adversas, não obrigatoriamente elas ocorrerão com você.

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento com FEMARA.

Contra-indicações e precauções: FEMARA está contra-indicado em mulheres grávidas ou que estejam amamentando ou que apresentem hipersensibilidade ao FEMARA ou a algum dos componentes da formulação. FEMARA contém lactose (açúcar do leite), portanto se você possui intolerância à lactose, avise seu médico antes de tomar o medicamento. Seu médico deve ser avisado se você ainda está menstruando ou se sofre de doença grave dos rins ou do fígado.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas: É recomendado cautela na condução de veículos e/ou operação de máquinas, devido à observação de cansaço, tontura ou sentir problemas visuais com o uso de FEMARA bem como incidência de sonolência, apesar de raramente reportada.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: Inibidor não-esteroidal da aromatase (inibidor da biossíntese de estrógenos). Agente antineoplásico (código ATC L02B G04).

A eliminação do efeito estimulante mediado pelo estrógeno é um pré-requisito para uma resposta do tumor, nos casos em que o crescimento do tecido tumoral depende da presença de estrógenos. Em mulheres na pós-menopausa, os estrógenos são derivados principalmente da ação da enzima aromatase que converte andrógenos adrenais, sobretudo a androstenediona e a testosterona, à estrona (E1) e estradiol (E2). A supressão da biossíntese de estrógenos nos tecidos periféricos e no próprio tecido neoplásico pode, portanto, ser conseguida pela inibição específica da enzima aromatase.

O letrozol é um inibidor não-esteroidal da enzima aromatase. Ele se liga competitivamente à porção heme da sub-unidade do citocromo P450, resultando em uma redução da biossíntese de estrógenos em todos os tecidos.

Em mulheres saudáveis na pós-menopausa, doses únicas de 0,1 mg; 0,5 mg e 2,5 mg de letrozol suprimem a estrona e o estradiol sérico em 75 - 78% e em 78%, respectivamente, em relação aos valores basais. A supressão máxima é atingida em 48 a 78 horas.

Em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado, doses diárias de 0,1 a 5 mg reduziram a concentração plasmática de estradiol, estrona e sulfato de estrona em 75 - 95% em relação aos valores basais, em todas as pacientes tratadas. Com doses de 0,5 mg e superiores, muitos valores de estrona e sulfato de estrona estão abaixo do limite de detecção nas análises, indicando que houve uma redução maior do estrógeno com essas doses. A redução do estrógeno foi mantida durante o tratamento em todas essas pacientes.

O letrozol é um inibidor altamente específico da atividade da aromatase. Não tem sido observada disfunção da esteroidogênese adrenal. Em pacientes na pós-menopausa, tratadas com FEMARA em doses diárias de 0,1 a 5 mg, não foi observada qualquer alteração clinicamente significativa nas concentrações plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona e ACTH ou na atividade da renina plasmática. O teste de estimulação de ACTH realizado após 6 e 12 semanas de tratamento com doses diárias de 0,1 mg; 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2,5 mg e 5 mg não indicou qualquer atenuação na produção de aldosterona ou de cortisol. Portanto, a suplementação de glicocorticóides e mineralocorticóides não é necessária.

Não foi observada qualquer alteração nas concentrações plasmáticas de androgênios (androstenediona e testosterona) em mulheres saudáveis na pós-menopausa, após a administração de doses únicas de 0,1 mg; 0,5 mg e 2,5 mg de letrozol ou nas concentrações plasmáticas de androstenediona de pacientes na pós-menopausa tratadas com doses diárias de 0,1 mg a 5 mg, indicando que o bloqueio da biossíntese de estrógenos não leva ao acúmulo de precursores androgênicos. Os níveis plasmáticos de LH e FSH das pacientes não são afetados pelo letrozol nem a função tireoidiana, como avaliado pela captação de TSH, T4 e T3.

Tratamento adjuvante

Um estudo multicêntrico, duplo-cego randomizou mais de 8000 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial ou precoce ressecado receptor positivo, para um dos seguintes braços:

- A. tamoxifeno por 5 anos
- B. FEMARA por 5 anos
- C. tamoxifeno por 2 anos seguido de FEMARA por 3 anos
- D. FEMARA por 2 anos seguido de tamoxifeno por 3 anos

Os dados na tabela 1 refletem resultados dos braços da monoterapia (braços A e B) junto com os dados limitados até 30 dias após o cruzamento nos dois braços do tratamento sequencial (braços C e D). A análise da monoterapia vs sequência de tratamentos endócrinos será conduzida quando o número necessário de eventos for atingido.

Os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 26 meses, 76% dos pacientes por mais do que 2 anos, e 16% (1252 pacientes) por 5 anos ou mais.

O objetivo principal do estudo foi sobrevida livre de doença (SLD) que foi avaliada com o tempo desde a randomização até o primeiro evento de recorrência (metástase) regional ou à distância, da doença primária, desenvolvimento de câncer de mama invasivo contra-lateral, surgimento de um segundo tumor primário não de mama ou óbito por qualquer causa. FEMARA reduziu o risco de recorrência em 19% comparado com tamoxifeno (razão de risco 0,81; $P = 0,003$). As taxas de SLD por 5 anos foram 84% para FEMARA e 81,4% para tamoxifeno. A melhoria na SLD com FEMARA é vista precocemente nos primeiros 12 meses e se mantém além de 5 anos. FEMARA também reduziu significativamente o risco de recorrência comparado com tamoxifeno quer com administração de quimioterapia adjuvante prévia (razão de risco 0,72; $P = 0,018$) ou não (razão de risco 0,84; $P = 0,044$).

Para o objetivo secundário de sobrevida global um total de 358 óbitos foram reportados (166 de FEMARA e 192 de tamoxifeno). Não houve diferença significativa entre os tratamentos na sobrevida global (razão de risco 0,86; $P = 0,15$). Sobrevida livre de doença à distância (metástases distantes), um substituto para sobrevida global, diferiu significativamente no total (razão de risco 0,73; $P = 0,001$) e em estratificações subséries pré-específicas. FEMARA reduziu significativamente o risco de falência sistêmica em 17% comparado com tamoxifeno (razão de risco 0,83; $P = 0,02$), e reduziu o risco de câncer de mama contra-lateral invasivo em quase 40%, mas devido ao pequeno número de eventos, este resultado não foi estatisticamente significativo. Pacientes recebendo FEMARA, comparados ao tamoxifeno, tiveram menor ocorrência de segundas neoplasias (1,9% vs 2,4%). A incidência de câncer endometrial foi particularmente mais baixa com FEMARA comparado ao tamoxifeno (0,2% vs 0,4%).

Veja tabelas 1 e 2 que resumem os resultados:

Tabela 1 - Sobrevida livre de doença e sobrevida global (população ITT)

	FEMARA N = 4003	tamoxifeno N = 4007	Razão de risco (IC 95%)	P¹
Sobrevida livre de doença (objetivo primário)				
- eventos (definição de protocolo, total)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,003
Sobrevida livre de doença à distância (metástases) (objetivo secundário)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,001
Sobrevida global (objetivo secundário)				
- número de óbitos (total)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,155
Sobrevida livre de doença sistêmica (objetivo secundário)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,017

Câncer na mama contra-lateral (invasivo) (objetivo secundário)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,091
--	----	----	-------------------	-------

IC = intervalo de confiança

¹ Teste de log *rank*, estratificado por opção de randomização e uso de quimioterapia adjuvante

Tabela 2 - Sobrevida livre de doença e sobrevida global por *status* do linfonodo e quimioterapia adjuvante prévia (população ITT)

	Razão de risco, 95% IC para razão de risco	P¹
Sobrevida livre de doença		
Status do linfonodo		
- Positivo	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
- Negativo	0,98 (0,77; 1,25)	0,8875
Quimioterapia adjuvante prévia		
- Sim	0,72 (0,55; 0,95)	0,0178
- Não	0,84 (0,71; 1,00)	0,0435
Sobrevida global		
Status do linfonodo		
- Positivo	0,81 (0,63; 1,05)	0,1127
- Negativo	0,88 (0,59; 1,30)	0,507
Quimioterapia adjuvante prévia		
- Sim	0,76 (0,51; 1,14)	0,1848
- Não	0,90 (0,71; 1,15)	0,3951
Sobrevida livre de doença à distância		
Status do linfonodo		
- Positivo	0,67 (0,54; 0,84)	0,0005
- Negativo	0,90 (0,60; 1,34)	0,5973
Quimioterapia adjuvante prévia		
- Sim	0,69 (0,50; 0,95)	0,0242
- Não	0,75 (0,60; 0,95)	0,0184

IC = intervalo de confiança

¹ Nível de significância modelo Cox

Tratamento adjuvante estendido

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, mais de 5100 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama primário, receptor positivo ou desconhecido que permaneceram livres de doença, foram alocadas randomicamente para FEMARA ou para placebo após conclusão de tratamento adjuvante com tamoxifeno por 4,5 a 6 anos.

A análise primária realizada com mediana de acompanhamento de aproximadamente 28 meses (com 25% das pacientes sendo acompanhadas por até 38 meses) demonstrou que FEMARA reduziu o risco de recorrência em 42% comparado com placebo (razão de risco 0,58; $P = 0,00003$). A análise de sensibilidade confirmou a solidez dos dados. Os benefícios estatisticamente significativos em sobrevida livre de doença a favor de letrozol foram observados independente do *status* do linfonodo – linfonodo negativo (razão de risco 0,48; $P = 0,002$); linfonodo positivo (razão de risco 0,61; $P = 0,002$).

Para os objetivos secundários de sobrevida global (SG) um total de 113 óbitos foram reportados (51 para FEMARA, 62 para placebo). De uma maneira geral, não existem

diferenças significativas entre os tratamentos com relação à SG (razão de risco 0,82; $P = 0,29$). Em doença linfonodo-positivo, FEMARA reduziu significativamente o risco de mortalidade em aproximadamente 40% (razão de risco 0,61; $P = 0,035$), enquanto que diferenças não significantes foram observadas em pacientes linfonodo-negativo (razão de risco 1,36; $P = 0,385$), em pacientes com quimioterapia prévia e em pacientes sem quimioterapia prévia. Veja tabelas 3 e 4 que resumem os resultados:

Tabela 3 – Sobrevida livre de doença e sobrevida global (população ITT modificada)

	letrozol N = 2582	placebo N = 2586	Razão de risco (95% IC)	P
Sobrevida livre de doença (objetivo primário)				
- eventos (definição de protocolo, total)	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) ¹	0,00003
Sobrevida livre de doença à distância	57	93	0,61 (0,44; 0,84) ²	0,003
Sobrevida global (objetivo secundário)				
- número de óbitos (total)	51	62	0,82 (0,56; 1,19) ¹	0,291
Câncer na mama contra-lateral (objetivo secundário)				
- incluindo CDIS/CLIS (total)	19	30	0,63 (0,36; 1,13) ³	0,120
- invasivo (total)	15	25	0,60 (0,31; 1,14) ³	0,117

IC = intervalo de confiança, CDIS = carcinoma ductal *in situ*, CLIS = carcinoma lobular *in situ*

¹ Estratificado por *status* de receptor, *status* de linfonodo e quimioterapia adjuvante prévia

² Análise não estratificada

³ Odds ratio, análise estratificada

Tabela 4 – Sobrevida livre de doença e sobrevida global por *status* de receptor, *status* de linfonodo e quimioterapia prévia (população ITT modificada)

	Razão de risco, 95% IC para sobrevida livre de doença	P
Sobrevida livre de doença		
Status do receptor		
- Receptor positivo	0,57 (0,44; 0,75)	0,00003
Status do linfonodo		
- Negativo	0,48 (0,30; 0,78)	0,00239
- Positivo	0,61 (0,44; 0,83)	0,00168
Quimioterapia		
- Nenhuma	0,58 (0,40; 0,84)	0,00330
- Prévia	0,59 (0,41; 0,84)	0,00322
Sobrevida global		
Status do linfonodo		
- Negativo	1,36 (0,68; 2,71)	0,385
- Positivo	0,61 (0,38; 0,97)	0,035

IC = intervalo de confiança

Não existem diferenças na segurança e eficácia entre pacientes com idade inferior a 65 anos e pacientes com idade superior ou igual a 65 anos.

Foram conduzidas análises atualizadas em uma mediana de acompanhamento de 49 meses. No braço de FEMARA pelo menos 30% das pacientes completaram 5 anos e 59% completaram pelo menos 4 anos de acompanhamento. Após abertura do regime cego do estudo 56% das pacientes no braço de placebo optaram por migrar para FEMARA (população de adjuvância estendida tardia).

Nestas análises de sobrevida livre de doença (SLD), FEMARA reduziu significativamente o risco de recorrência de câncer de mama comparado com placebo (razão de risco 0,68; IC 95%, 0,55 - 0,83; $P = 0,0001$). FEMARA também reduziu significativamente a chance de um novo câncer de mama contra-lateral invasivo para 41% comparado com placebo (OR 0,59; IC 95%, 0,36 - 0,96; $P = 0,03$). Não há diferença significativa na sobrevida livre de doença à distância ou na sobrevida global.

A interpretação clínica destas análises atualizadas deve levar em consideração que mais da metade das pacientes do braço placebo migraram para FEMARA. Entretanto, foram conduzidas análises para avaliar o efeito desta migração. Em uma análise exploratória comparando FEMARA com placebo até a migração, FEMARA reduziu o risco de recorrência de câncer de mama (razão de risco 0,55; IC 95%, 0,45 - 0,68). Após abertura do regime cego do estudo, as pacientes que migraram de placebo para FEMARA já estavam há um período mediano de 31 meses sem receber o tratamento adjuvante com tamoxifeno (faixa de 14 a 79 meses). Outras análises foram realizadas dentro do braço de placebo levando em consideração a migração para FEMARA. Reconhecendo os diversos intervalos para migração após a conclusão da terapia prévia de tamoxifeno e as limitações conhecidas da comparação não-randomizada, os resultados sugeriram uma redução consistente no risco de recorrência de câncer de mama naquelas pacientes que migraram para FEMARA (razão de risco 0,31; IC 95%, 0,20 - 0,49).

Os seguintes eventos adversos, independentemente da causalidade, foram reportados mais frequentemente com FEMARA do que placebo – ondas de calor (60,3% vs. 52,6%), artralgia/artrite (37,9% vs. 26,8%) e mialgia (15,8% vs. 8,9%). A maioria destes eventos adversos foram observados durante o primeiro ano de tratamento. Nas pacientes do braço de placebo que migraram para FEMARA, foi observado um padrão similar de eventos adversos gerais. A incidência de relatos de pacientes com osteoporose, em qualquer momento após a randomização, foi mais alta em pacientes que receberam FEMARA do que placebo (12,3% vs. 7,4%). A incidência de fraturas clínicas, em qualquer momento após a randomização, foi mais alta em pacientes que receberam FEMARA do que placebo (10,9% vs. 7,2%). Em pacientes que migraram para FEMARA, osteoporose recentemente diagnosticada, foi reportada em 3,6% dos pacientes, em qualquer momento após a migração, enquanto que fraturas foram reportadas em 5,1% dos pacientes em qualquer momento após a migração.

Resultados atualizados (mediana de acompanhamento de 40 meses) a partir do sub-estudo de densidade óssea demonstrou que, em 2 anos, comparado com o nível basal, pacientes recebendo FEMARA apresentaram uma redução mediana de 3,8% na densidade óssea de quadril comparado a 2,0% no grupo placebo ($P = 0,018$). Não houve diferença significativa em termos de mudança na densidade óssea da coluna lombar em qualquer momento do estudo. Resultados atualizados (mediana de acompanhamento de aproximadamente 50 meses) do sub-estudo do perfil de lípides não mostraram diferença significativa entre os grupos de FEMARA e placebo em qualquer momento. No estudo principal, a incidência de eventos de isquemia cardiovascular para FEMARA *versus* placebo até migração foi 11,1% vs. 8,6%.

Tratamento de primeira linha

Um estudo controlado duplo-cego foi conduzido comparando FEMARA 2,5 mg ao tamoxifeno como terapia de primeira linha em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático. Em 907 mulheres, FEMARA foi superior quando comparado ao tamoxifeno em relação ao tempo para progressão da doença (objetivo primário) e ao índice de resposta objetiva global, ao tempo para falha do tratamento e benefícios clínicos. Os resultados específicos são apresentados na tabela 5:

Tabela 5 - Resultados medianos do acompanhamento de 32 meses

	FEMARA	tamoxifeno	P
Tempo para progressão (mediana)	9,4 meses	6,0 meses	< 0,0001
Resposta objetiva global do tumor (taxa)	32%	21%	0,0002
Duração da resposta objetiva global do tumor (mediana)	25 meses	23 meses	0,0578
Tempo para falha do tratamento (mediana)	9,1 meses	5,7 meses	< 0,0001
Benefício clínico (taxa)	50%	38%	0,0004

O tempo para progressão da doença e a taxa de resposta objetiva foram significativamente maiores e mais prolongadas para o FEMARA do que para o tamoxifeno, sem considerar o *status* do receptor.

Tabela 6 - *Status* do receptor

	FEMARA	tamoxifeno	P
Status do Receptor			
RE e/ou RPg+:			
Tempo para progressão (mediana)	9,4 meses	6,0 meses	< 0,0001
Resposta objetiva global do tumor (taxa)	33%	22%	0,0019
Não conhecido/negativo:			
Tempo para progressão (mediana)	9,2 meses	6,0 meses	0,0402
Resposta objetiva global do tumor (taxa)	30%	20%	0,0309

RE: receptor de estrógeno

RPg: receptor de progesterona

A eficácia por sítios dominantes da doença está descrita na tabela 7:

Tabela 7 - Eficácia por sítios dominantes da doença

Sítios dominantes da doença	FEMARA n = 453	tamoxifeno n = 454	P
Tecidos moles:			
	n = 113	n = 115	
Tempo para progressão (mediana)	12,1 meses	6,4 meses	0,0456
Resposta objetiva global do tumor	50%	34%	0,0171
Ossos:			
	n = 145	n = 131	
Tempo para progressão (mediana)	9,5 meses	6,2 meses	0,0262
Resposta objetiva global do tumor	23%	15%	0,0891
Vísceras:			
	n = 195	n = 208	
Tempo para progressão (mediana)	8,3 meses	4,6 meses	0,0005
Resposta objetiva global do tumor	28%	17%	0,0095
Metástases no fígado:			
	n = 60	n = 55	
Tempo para progressão (mediana)	3,8 meses	3,0 meses	0,0232
Resposta objetiva global do tumor	10%	11%	0,8735
Taxa de benefício clínico global	28%	16%	0,1292
Sobrevida global (mediana) - incluindo migração	19 meses	12 meses	0,0727

Nota: “Metástases do fígado” é um subconjunto dos pacientes com sítio dominante da doença nas vísceras.

O desenho do estudo clínico permitiu que os pacientes migrassem, mediante progressão da doença, para outra terapia ou a descontinuação do estudo. Aproximadamente 50% dos pacientes migraram para o braço oposto do tratamento e esta migração foi completada virtualmente em 36 meses. O tempo médio para migração foi de 17 meses (FEMARA para tamoxifeno) e 13 meses (tamoxifeno para FEMARA). O tratamento com FEMARA como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama avançado está associado a uma vantagem de sobrevida precoce em relação ao tamoxifeno. A sobrevida mediana foi de 34 meses para o FEMARA e de 30 meses para o tamoxifeno. Um número significativo de pacientes com FEMARA estavam vivos em comparação às pacientes com tamoxifeno, durante todos os 24 meses do estudo (veja tabela 8).

Tabela 8 - Sobrevida global: Pacientes vivos, mortos, migração no tratamento

Meses	FEMARA n = 458			tamoxifeno n = 458			Log rank
	Vivos	Mortos	Migração para tamoxifeno	Vivos	Mortos	Migração para FEMARA	P
6	426	31	51	406	52	74	0,0167
12	378	79	129	343	114	145	0,0038
18	341	115	185	297	159	179	0,0010
24	286	166	208	263	193	198	0,0246
30	241	209	225	227	227	217	0,0826
36	156	243	233	169	251	224	0,2237
42	70	267	238	85	266	226	0,4820
48	24	277		27	272	228	0,6413
54	6	277		6	276		0,5303*

*valor de **P** geral para o teste log rank

Os efeitos do tratamento analisados por covariância “terapia antiestrogênica adjuvante prévia” estão detalhados na tabela 9.

Tabela 9 - Resultados de acordo com a terapia antiestrogênica adjuvante prévia

Objetivos	Terapia hormonal prévia			Sem terapia hormonal prévia		
	FEMARA n = 84	tamoxifeno n = 83	P	FEMARA n = 369	tamoxifeno n = 371	P
Tempo para progressão (mediana)	8,9 meses	5,9 meses	0,0033	9,5 meses	6,0 meses	0,0003
Resposta objetiva global do tumor	26%	8%	0,0038	33%	24%	0,0039
Benefício Clínico	46%	31%	0,0464	51%	40%	0,0026
	n = 86	n = 83		n = 372	n = 375	
Sobrevida global (mediana) incluindo migração	28 meses	30 meses	0,6558	34 meses	30 meses	0,3756
	n = 45	n = 43		n = 174	n = 186	
Sobrevida em primeira linha (pacientes que não migraram) (mediana)	33 meses	18 meses		33 meses	19 meses	

Em pacientes que não migraram para o braço oposto do tratamento, a sobrevida mediana foi de 35 meses com FEMARA (n = 219, 95% IC 29 a 43 meses) *versus* 20 meses com tamoxifeno (n = 229, 95% IC 16 a 26 meses).

A duração total de terapia endócrina (tempo para quimioterapia) foi significativamente maior para FEMARA (mediana 16,3 meses, 95% IC 15 a 18 meses) em comparação ao tamoxifeno (mediana 9,3 meses, 95% IC 8 a 12 meses) (log rank $P = 0,0047$).

Uma piora no valor de performance de *Karnofsky* (KPS) de 20 pontos ou mais, ocorreu em menor número de pacientes em uso de FEMARA como primeira linha de tratamento (19%), comparado ao tamoxifeno como primeira linha (25%) (*odds ratio* de $P = 0,0208$).

Tratamento de segunda linha

Dois estudos clínicos controlados foram conduzidos comparando-se 2 dosagens de FEMARA (0,5 mg e 2,5 mg) com acetato de megestrol e com aminoglutetimida respectivamente, em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado previamente tratadas com antiestrógenos.

Diferenças estatisticamente significantes foram observadas em favor do FEMARA 2,5 mg quando comparado ao acetato de megestrol em relação à taxa de resposta objetiva global do tumor (24% vs 16%, $P = 0,04$) e em tempo para falha no tratamento ($P = 0,04$). O tempo para progressão da doença não foi significativamente diferente entre FEMARA 2,5 mg e acetato de megestrol ($P = 0,07$). A sobrevida global não foi significativamente diferente entre as duas substâncias ($P = 0,2$).

No segundo estudo, FEMARA 2,5 mg foi estatisticamente superior à aminoglutetimida em tempo para progressão da doença ($P = 0,008$), em tempo para falha do tratamento ($P = 0,003$) e sobrevida global ($P = 0,002$). A taxa de resposta objetiva não foi significativamente diferente entre FEMARA 2,5 mg e aminoglutetimida ($P = 0,06$).

Tratamento pré-operatório

Um estudo duplo-cego foi conduzido em 337 pacientes randomizados para FEMARA 2,5 mg por 4 meses ou tamoxifeno por 4 meses. Houve 55% de resposta do tumor nas pacientes tratadas com FEMARA frente a 36% para as pacientes tratadas com tamoxifeno ($P < 0,001$) baseado em avaliação clínica. Estes dados foram confirmados por ultrassonografia ($P = 0,042$) e mamografia ($P < 0,001$) apresentando a maior taxa de resposta conservadora. Esta resposta foi refletida em um número, estatisticamente significativo, no grupo de pacientes que recebeu FEMARA, que se tornaram elegíveis para cirurgia conservadora da mama (45% das pacientes do grupo do FEMARA frente a 35% do grupo do tamoxifeno, $P = 0,022$).

Farmacocinética

Absorção

O FEMARA é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal (biodisponibilidade absoluta média: 99,9%). A alimentação diminui levemente a taxa de absorção (mediana $t_{máx}$: 1 hora em jejum *versus* 2 horas após alimentação; e média $C_{máx}$: $129 \pm 20,3$ nmol/L em jejum *versus* $98,7 \pm 18,6$ nmol/L após a alimentação), mas a extensão da absorção (AUC) não é alterada. O efeito de pouca importância sobre a taxa de absorção não é considerado clinicamente significativo e, portanto, o FEMARA pode ser administrado sem se considerar o horário das refeições.

Distribuição

A taxa de ligação do FEMARA às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, principalmente à albumina (55%). A concentração do FEMARA nos eritrócitos é algo em torno de 80% da concentração plasmática. Após a administração de 2,5 mg de FEMARA marcado com ^{14}C , aproximadamente 82% da radioatividade no plasma corresponderam ao composto inalterado. Portanto, a exposição sistêmica aos metabólitos é baixa. O FEMARA é rápida e extensivamente distribuído aos tecidos. Seu volume de distribuição aparente no *steady-state* (estado de equilíbrio) é em torno de $1,8 \pm 0,47$ L/kg.

Metabolismo e eliminação

O *clearance* (depuração) metabólico para um metabólito farmacologicamente inativo, o carbinol, é a principal via de eliminação do FEMARA ($CL_m = 2,1$ L/h), mas é relativamente lento quando comparado ao fluxo sanguíneo hepático (em torno de 90 L/h). Descobriu-se que as isoenzimas 3A4 e 2A6 do citocromo P450 são capazes de converter o FEMARA no seu metabólito.

A formação de metabólitos de pouca importância não identificados e a excreção renal e fecal direta desempenham um papel de pouca importância na eliminação total do FEMARA. Em um período de 2 semanas, após a administração de 2,5 mg de FEMARA marcado com ^{14}C em voluntárias sadias na pós-menopausa, $88,2 \pm 7,6\%$ da radioatividade foram recuperados na urina e $3,8 \pm 0,9\%$ nas fezes. No mínimo, 75% da radioatividade recuperados na urina até 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ da dose) foi na forma de glucuronídeo do metabólito carbinol, em torno de 9% na forma de 2 metabólitos não identificados e 6% na forma de FEMARA inalterado.

A meia-vida de eliminação terminal aparente no plasma é em torno de 2 dias. Após a administração diária de 2,5 mg, os níveis de *steady-state* (estado de equilíbrio) são atingidos em 2 a 6 semanas. As concentrações plasmáticas no *steady-state* (estado de equilíbrio) são aproximadamente 7 vezes maiores que as concentrações medidas após a administração de dose única de 2,5 mg, e são 1,5 a 2 vezes maiores que os valores de *steady-state* (estado de equilíbrio) previstos, a partir das concentrações medidas após dose única, indicando uma leve não linearidade na farmacocinética do FEMARA em administrações diárias de 2,5 mg. Uma vez que os níveis de *steady-state* (estado de equilíbrio) são mantidos inalterados através do tempo, pode-se concluir que não ocorre acúmulo contínuo de FEMARA.

A idade não tem nenhuma influência sobre a farmacocinética do FEMARA.

Populações de pacientes especiais

Em um estudo que envolveu voluntárias com diferentes graus de função renal (*clearance* (depuração) de creatinina em 24 horas de 9 a 116 mL/min), não se detectou qualquer efeito sobre a farmacocinética do FEMARA após a administração de dose única de 2,5 mg. Em um estudo similar que envolveu pacientes com diferentes graus de função hepática, a média dos valores da AUC das voluntárias com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh score B*) foi 37% maior do que a de pacientes normais, mas ainda dentro da faixa observada em pacientes sem insuficiência hepática.

Em um estudo comparando as farmacocinéticas de FEMARA após uma única dose oral em oito pacientes com cirrose hepática e insuficiência hepática grave (*Child-Pugh score C*) com aquelas administradas em voluntárias sadias ($n = 8$), observou-se AUC e $t_{1/2}$ aumentados para 95 e 187%, respectivamente. Portanto, espera-se que pacientes com câncer de mama e insuficiência hepática grave estejam mais expostos a níveis elevados de FEMARA que pacientes sem disfunção hepática grave. Entretanto, uma vez que para pacientes tratados com 5 ou 10 mg/dia nenhum aumento na toxicidade foi observado, uma redução da dose em pacientes com insuficiência hepática grave parece não ser justificada, contudo tais pacientes devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão. Além disso, em dois estudos controlados envolvendo 359 pacientes com câncer de mama avançado, não se observou qualquer efeito de insuficiência renal (*clearance* de creatinina calculado: 20 - 50 mL/min) ou disfunção hepática com tal concentração de FEMARA.

Dados de segurança pré-clínicos

Em uma variedade de estudos pré-clínicos, conduzidos em animais de espécies-padrão, não houve evidência de toxicidade sistêmica ou no órgão-alvo.

O FEMARA demonstrou um baixo grau de toxicidade aguda em roedores expostos a doses de até 2000 mg/kg. Em cães, o FEMARA causou sinais de toxicidade moderada com doses de 100 mg/kg.

Em estudos de toxicidade de dose repetida, administradas a ratos e cães por um período de até 12 meses, os principais achados podem ser atribuídos à ação farmacológica do

composto. Em ambas as espécies, o nível de dose que não acarretou reações adversas foi de 0,3 mg/kg.

Ambas as investigações, *in vivo* e *in vitro*, para determinação do potencial mutagênico do FEMARA, não revelaram qualquer indicação de genotoxicidade.

Em um estudo de 104 semanas, em ratos, para avaliar a carcinogênese, não se observou tumor relacionado ao tratamento em ratos machos. Nas fêmeas, observou-se uma redução na incidência de tumores mamários benignos e malignos, com todas as doses de FEMARA.

A administração oral de FEMARA a ratas prenhas resultou em um leve aumento na incidência de malformação fetal. Entretanto, não foi possível mostrar se essas malformações foram uma conseqüência indireta das propriedades farmacológicas (inibição da biossíntese de estrógeno) do FEMARA ou um efeito direto do mesmo (Veja “Contra-indicações” e “Gravidez e lactação”).

Observações pré-clínicas foram restritas àquelas associadas à ação farmacológica reconhecida, que é a única referência de segurança para uso humano derivada dos estudos em animais.

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 prévia com tamoxifeno.
- 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 antiestrogênicos.
- 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.

Contra-indicações

Conhecida hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da formulação. Pré-menopausa endócrina. Gravidez e lactação (Veja “Gravidez e lactação” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Precauções e advertências

Insuficiência Renal

FEMARA não foi investigado em pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min. Deve-se considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para cada paciente antes de se administrar FEMARA.

Insuficiência Hepática

Em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C), a exposição sistêmica e a meia-vida terminal foram aproximadamente o dobro quando comparadas a voluntários saudáveis. Tais pacientes devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão (veja “Farmacocinética”).

Efeitos ósseos

Osteoporose e/ou fraturas ósseas foram reportadas com uso de FEMARA. Portanto, um monitoramento global da saúde óssea é recomendado durante o tratamento (veja “Reações adversas”).

Gravidez e lactação

Gravidez

FEMARA está contra-indicado durante a gravidez (enquadra-se na categoria X de risco na gravidez) (Veja “Contra-indicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Mulheres com potencial de engravidar

O médico precisa discutir com a paciente sobre a necessidade do uso de um método de contracepção para mulheres que tenham potencial de engravidar, incluindo mulheres que estejam no período pré-menopausa ou que recentemente estejam no período pós-menopausa ainda não completamente estabelecido.

Lactação

FEMARA está contra-indicado durante a lactação (Veja “Contra-indicações”).

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

É recomendado cautela na condução de veículos e/ou operação de máquinas, devido à observação de cansaço e tontura com o uso de FEMARA bem como incidência de sonolência, apesar de raramente reportada.

Interações medicamentosas

Os estudos clínicos de interação com cimetidina e varfarina indicam que a co-administração de FEMARA com esses fármacos não resultou em interações clinicamente significativas.

Uma revisão dos dados de ensaios clínicos não indicou nenhuma evidência de outra interação clinicamente relevante com outras drogas comumente prescritas.

Não existe experiência clínica, até o momento, sobre o uso de FEMARA em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Letrozol inibe, *in vitro*, a isoenzima 2A6 do citocromo P450 e moderadamente a 2C19. CYP2A6 não tem um papel importante no metabolismo da droga. Em experimentos *in vitro* letrozol não foi capaz de inibir substancialmente o metabolismo do diazepam (um substrato do CYP2C19) em concentrações aproximadamente 100 vezes maiores do que aquelas observadas no plasma no *steady-state* (estado de equilíbrio). Deste modo, é improvável que ocorram interações clinicamente relevantes com CYP2C19. Entretanto, deve-se ter cautela quando FEMARA for usado em administração concomitante com drogas cuja eliminação é dependente principalmente destas isoenzimas e cujo índice terapêutico é estreito.

Reações adversas

FEMARA 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 prévia padrão com tamoxifeno. Aproximadamente um terço das pacientes tratadas com FEMARA apresentaram reações adversas durante o tratamento de neoadjuvância, adjuvância e adjuvância estendida, sendo que o relato dos eventos foi em torno de 70-75% em ambos os braços do estudo de adjuvância (FEMARA x tamoxifeno), e em cerca de 40% das mulheres no estudo de adjuvância estendida (FEMARA x placebo).

As reações adversas relatadas são principalmente de natureza leve a moderada, sendo a maioria associada à deprivação de estrógeno.

Os relatos de reações adversas mais freqüentes nos estudos clínicos foram: ondas de calor, artralgia, náuseas e fadiga. Muitas das reações adversas podem ser atribuídas às consequências farmacológicas normais da deprivação de estrógeno (por ex. Ondas de calor, alopecia e sangramento vaginal).

As reações adversas listadas na tabela 10, foram reportadas a partir de estudos clínicos e de experiências pós-comercialização com FEMARA.

Tabela 10

As reações adversas estão dispostas por ordem de incidência, onde as mais frequentes aparecem primeiro usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$), incluindo relatos isolados.

Infecções e infestações

Incomum: infecção do trato urinário

Neoplasmas benignos e malignos (incluindo cistos e pólipos)

Incomum: dor tumoral (6)

Desordens nos sistemas sanguíneo e linfático

Incomum: leucopenia

Desordens metabólicas e nutricionais

Comuns: anorexia, aumento do apetite, hipercolesterolemia

Incomum: edema generalizado

Desordens psiquiátricas

Comum: depressão

Incomum: ansiedade (1)

Desordens do sistema nervoso

Comuns: dor de cabeça, tontura

Incomuns: sonolência, insônia, alterações de memória, distesia (2), distúrbio no paladar, acidente vascular cerebral

Desordens oculares

Incomuns: catarata, irritação ocular, visão embaçada

Desordens cardíacas

Incomuns: palpitações, taquicardia

Desordens vasculares

Incomuns: tromboflebite (3), hipertensão, isquemia cardíaca (7)

Raras: embolia pulmonar, trombose arterial, isquemia vascular cerebral

Desordens respiratória, torácica e mediastinal

Incomum: dispnéia, tosse

Desordens gastrintestinais

Comuns: náusea, vômito, dispepsia, constipação, diarreia

Incomuns: dor abdominal, estomatite, boca seca

Desordens hepatobiliares

Incomum: aumento das enzimas hepáticas

Muito raras: hepatite

Desordens na pele e tecido subcutâneo

Comuns: alopecia, aumento da sudorese, exantema (rash) (4)

Incomuns: prurido, pele seca, urticária

Muito raras: angioedema, reação anafilática, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme

Desordens óssea, músculo-esquelética e dos tecidos conjuntivos

Muito comum: artralgia

Comuns: mialgia, dor óssea, osteoporose, fraturas ósseas

Incomum: artrite

Desordens urinárias e renais

Incomum: aumento da frequência urinária

Desordens do sistema reprodutor e das mamas

Incomuns: sangramento vaginal, erupção vaginal, ressecamento vaginal e dor nas mamas

Desordens do estado geral

Muito comum: ondas de calor

Comuns: fadiga (5), edema periférico

Incomuns: pirexia, ressecamento mucoso, sede

Investigação

Comum: aumento de peso

Incomum: perda de peso

Incluindo:

(1) *Incluindo nervosismo e irritação*

(2) *Incluindo parestesia e hipoestesia*

(3) *Incluindo tromboflebitides superficial e profunda*

(4) *Incluindo erupção cutânea eritematosa, maculopapular, psoríase e exantema (rash) vesicular*

(5) *Incluindo mal-estar e astenia*

(6) *Somente na neoadjuvância e na doença metastática*

(7) *No grupo adjuvante, independente de causalidade, as seguintes reações adversas ocorreram nos grupos de FEMARA e tamoxifeno respectivamente; eventos tromboembólicos (1,2% vs. 2,8%), angina pectoris (0,7% vs. 0,6%), infarto do miocárdio (0,6% vs. 0,4%) e falência cardíaca (0,9% vs. 0,4%).*

Posologia

Adultas e pacientes idosas:

A dose recomendada de FEMARA é de 2,5 mg uma vez ao dia. No grupo adjuvante e no grupo adjuvante estendido, o tratamento com FEMARA deve continuar por 5 anos ou até recorrência do tumor, ou o que ocorrer primeiro. Em pacientes com doença metastática, o tratamento com FEMARA deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosas.

Crianças:

O uso de FEMARA em crianças não é aplicável.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal:

Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência hepática ou renal (*clearance* (depuração) de creatinina ≥ 10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh score C*) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão (veja "Farmacocinética").

Superdose

Isolados casos de superdose com FEMARA foram relatados. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdose, devendo-se proceder com tratamento sintomático e de suporte.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS - 1.0068.0100

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Fabricado por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Importado e embalado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra, SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62- Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

BPI 18.12.08

2008-PSB/GLC-0166-s