

Femara[®]
(letrozol)

Novartis Biociências SA
Comprimidos revestidos
2,5 mg

FEMARA®
letrozol

APRESENTAÇÃO

Femara® 2,5 mg - embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Femara® contém 2,5 mg de letrozol.

Excipientes: dióxido de silício, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido férrico amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. 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 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 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento adjuvante

- **Estudo BIG 1-98**

O BIG 1-98 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego que randomizou mais de 8000 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor positivo hormonal, para um dos seguintes tratamentos: 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.

O objetivo primário foi sobrevida livre de doença (SLD). Os objetivos secundários de eficácia foram tempo para ocorrência de metástases à distância (TMD); sobrevida livre de doença à distância (SLDD); sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença sistêmica (SLDS); câncer de mama contralateral invasivo e o tempo para recorrência de câncer de mama.

- **Resultados de eficácia com seguimento mediano de 26 meses e 60 meses**

Os dados da tabela 1 refletem o resultado da Análise Primária Principal (APP) baseado em dados dos braços da monoterapia (braços A e B) e em dados dos braços de cruzamento (C e D) em uma duração média de tratamento de 24 meses e uma média de seguimento de 26 meses e a uma duração média do tratamento de 32 meses e um seguimento médio de 60 meses.

As taxas de SLD de 5 anos foram 84% para Femara® e 81,4% para o tamoxifeno.

Tabela 1 – Análise do núcleo principal: Sobrevida livre de doença e sobrevida global com seguimento mediano de 26 meses e seguimento mediano de 60 meses (população ITT)

	Análise do núcleo primário Acompanhamento médio de 26 meses			Acompanhamento médio de 60 meses		
	Femara® N=4003	Tamoxifeno N=4007	TR ¹ (95% IC) P	Femara® N=4003	Tamoxifeno N=4007	TR ¹ (95% IC) P
Sobrevida livre de doença (primário) – eventos (definição de protocolo) ²	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Sobrevida global (secundário)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Número de óbitos						

TR = Taxa de risco; IC = Intervalo de confiança

¹ Teste de “log rank”, estratificado por opção de randomização e uso de quimioterapia (sim/não)

² Eventos SLD: recorrência locorregional, metástase à distância, câncer de mama invasivo contralateral, segundo tumor primário (não de mama), morte por qualquer causa sem um evento de câncer prévio

• Resultados no seguimento médio de 96 meses (somente braços de monoterapia)

A Análise de Braços de Monoterapia (ABM) a longo prazo atualizada sobre a eficácia da monoterapia com Femara® em comparação com a monoterapia com tamoxifeno (duração média de tratamento adjuvante: 5 anos), é apresentado na Tabela 2

Tabela 2 - Análise de braços de monoterapia: sobrevida livre de doença e sobrevida global no acompanhamento médio de 96 meses (população ITT)

	Femara® N=2463	Tamoxifeno N=2459	Taxa de Risco ¹ (95% IC)	Valor P
Eventos de sobrevida livre de doença (primário) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tempo de metástase à distância (secundário)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Sobrevida global (secundário) - óbitos	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Análise censurada de SLD ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Análise censurada de SG ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

¹ Teste de “log rank”, estratificado por opção de randomização e uso de quimioterapia (sim/não)

² Eventos SLD: recorrência locorregional, metástase à distância, câncer de mama invasivo contralateral, segundo tumor primário (não de mama), morte por qualquer causa sem um evento de câncer prévio

³ Observações no braço censurado de tamoxifeno na data de mudança seletiva para o letrozol

• Análises dos Tratamentos Sequenciais

A Análise de Tratamentos Sequenciais aborda segunda questão primária do BIG 1-98, ou seja, se a sequenciação do tamoxifeno e letrozol seria superior à monoterapia. Não houve diferenças significativas no SLD, SG, SLDS, ou SLDD da troca com relação à monoterapia (Tabela 3).

Tabela 3 - Análises de Tratamentos Sequenciais de sobrevida livre da doença com letrozol como agente endócrino inicial (troca da população)

	N	Número de eventos ¹	Taxa de risco ²	(97.5% intervalo de confiança)	Modelo Cox valor P
[Letrozol→]Tamoxifeno	1.460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1.463	249			

¹ Definição de protocolo, incluindo segundo tumor primário (não de mama), após troca/ além de 2 anos

² Ajustado pelo uso de quimioterapia

Não ocorreram diferenças significativas nos SLD, SG, SLDS ou SLDD em nenhuma das Análises de Tratamentos Sequenciais a partir de comparações de pares de randomização. (Tabela 4).

Tabela 4 - Análises de Tratamentos Sequenciais a partir da randomização de sobrevida livre da doença (população ITT)

VPS3 = Femara_Bula_Profissional

	Letrozol → Tamoxifeno	Letrozol
Número de pacientes	1.540	1.546
Número de pacientes com eventos SLD (definição de protocolo)	330	319
Taxa de risco ¹ (99% IC)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifeno	Tamoxifeno²
Número de pacientes	1.540	1.548
Número de pacientes com eventos SLD (definição de protocolo)	330	353
Taxa de risco ¹ (99% IC)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Ajustado pelo uso de quimioterapia (sim/não)

² 626 (40%) dos pacientes mudaram seletivamente para letrozol após o braço não-cego de tamoxifeno em 2005

• Estudo D2407

Estudo D2407 foi um estudo aberto, randomizado, multicêntrico pós autorização de segurança, desenhado para comparar os efeitos do tratamento adjuvante com letrozol e tamoxifeno sobre a densidade mineral óssea (DMO) e perfil de lípides séricos. Um total de 263 pacientes foram atribuídos ao letrozol durante 5 anos ou ao tamoxifeno por 2 anos seguidos por letrozol, durante 3 anos.

Em 24 meses houve uma diferença estatisticamente significativa no desfecho primário; a DMO da coluna lombar (L2-L4) mostrou uma redução média de 4,1% para o letrozol em comparação com um aumento médio de 0,3% para o tamoxifeno.

Nenhuma paciente com a DMO normal no início do estudo tornou-se osteoporótica durante 5 anos de tratamento e apenas 1 paciente com osteopenia na linha de base (T escore de 1,9) desenvolveu osteoporose durante o período de tratamento (avaliação por revisão central).

Os resultados para a DMO total do quadril foram similares àqueles para a coluna lombar, mas menos pronunciados. Embora as diferenças de tratamento no final de 5 anos foram atenuadas de tal modo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos nos protocolos definidos mudanças totais clinicamente relevantes relacionadas a DMO, restavam diferenças substanciais nos efeitos dos dois tratamentos na DMO e eventos esqueléticos. Em pacientes com um T-escore normal na linha de base, significativamente mais pacientes no braço letrozol do que no braço de tratamento sequencial tiveram reduções de pelo menos 6% na DMO da coluna lombar dentro de um ano ou reduções cumulativas de pelo menos 8% ao longo de todo o período de tratamento. Embora não tenha ocorrido diferença significativa global entre os braços de tratamento em fraturas clínicas, três quartos das fraturas no braço de tratamento sequencial ocorreram após a mudança para o letrozol. No entanto, ambas as fraturas clínicas e fraturas iminentes tendem a ocorrer em pacientes cujo estado esquelético era comprometido, por exemplo, pacientes com baixo T-escore na linha de base da DMO, e os pacientes com histórico de fraturas. Algumas reações adversas têm sido reportadas com frequências notavelmente diferentes no cenário de tratamento adjuvante. As tabelas a seguir fornecem informações sobre diferenças significativas na monoterapia com Femara[®] versus tamoxifeno e na terapia de tratamento sequencial Femara[®]-tamoxifeno:

Tabela 5 - Monoterapia adjuvante de Femara[®] versus monoterapia de tamoxifeno – reações adversas com diferenças significativas

	Femara® N=2448		tamoxifeno N=2447	
	Durante o tratamento (média 5 anos)	Qualquer momento após randomização (média 96 meses)	Durante o tratamento (média 5 anos)	Qualquer momento após randomização (média 96 meses)
Fratura óssea	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporose	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Eventos tromboembólicos	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarto do miocárdio	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplasia endometrial / câncer endometrial	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Nota: Duração média do tratamento de 60 meses. Período reportado inclui período de tratamento mais 30 dias após fim do tratamento.
 "Qualquer momento após randomização" inclui o período de acompanhamento após a conclusão ou interrupção do tratamento em estudo

Tabela 6 - Tratamento sequencial versus monoterapia com Femara® – reações adversas com diferenças significativas

	Monoterapia com Femara® 5 anos	Femara® ->tamoxifeno 2 anos + 3 anos	Tamoxifeno->Femara® 2 anos + 3 anos
	N=1535	N=1527	N=1541
Fraturas ósseas	10,0%	7,7% *	9,7%
Distúrbios endometriais proliferativos	0,7%	3,4% **	1,7% **
Hipercolesterolemia	52,5%	44,2% *	40,8% *
Ondas de calor	37,6%	41,7% **	43,9% **
Sangramento vVaginal	6,3%	9,6% **	12,7% **

* Significativamente menor do que com a monoterapia com Femara®
 **Significativamente maior do que com a monoterapia com Femara®
 Nota: Período reportado é durante o tratamento ou dentro de 30 dias do término do tratamento.

Tratamento adjuvante estendido (MA-17)

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, placebo controlado (MA-17), mais de 5100 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama receptor positivo ou primário desconhecido que tinham completado o tratamento adjuvante com tamoxifeno (4,5 a 6 anos), foram randomizadas para Femara® ou placebo por 5 anos.

O desfecho primário foi sobrevida livre de doença, definido como o intervalo entre a randomização e a primeira ocorrência de loco-regional recorrente, metástases à distância, ou câncer de mama contralateral.

A primeira análise interina planejada com um acompanhamento médio de cerca de 28 meses (com 25% das pacientes sendo acompanhadas por até 38 meses) demonstrou que Femara® reduziu significativamente o risco de recorrência do câncer de mama em 42% comparado com placebo (taxa de risco 0,58; 95% IC 0,45; 0,76; P = 0,00003). O benefício em favor do letrozol foi observado independentemente do estado nodal. Não houve diferença significativa na sobrevida global: (Femara® 51 óbitos; placebo 62; TR 0,82; 95% IC 0,56; 1,19).

Consequentemente, após a primeira análise interina o estudo foi desocultado e continuou em uma forma de modo aberto e os pacientes do braço placebo foram autorizados a mudar para o Femara® para até 5 anos. Mais de 60% dos pacientes elegíveis (livre de doença na desocultação) optou por mudar para Femara®. A análise final incluiu 1.551 mulheres que mudaram de placebo para Femara® em uma média de 31 meses (faixa de 12 a 106 meses) após a conclusão da terapia adjuvante de tamoxifeno. Duração média para Femara® após troca foi de 40 meses.

A análise final realizada em um acompanhamento médio de 62 meses confirmou uma significativa redução do risco de recorrência do câncer de mama com o Femara®.

Tabela 7 - Sobrevida livre da doença e sobrevida global (População ITT modificada)

	Acompanhamento médio 28 meses			Acompanhamento médio 62 meses		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	TR (95% IC) ² Valor P	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	TR (95% IC) ² Valor P
Sobrevida livre da doença³						
Eventos	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45 ; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63 ; 0,89)
Taxa SLD 4-anos	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sobrevida livre da doença³, incluindo óbitos por qualquer causa						
Eventos	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49 ; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
Taxa DFS 5-anos	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metástases à distância						
Eventos	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44 ; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Sobrevida global						
Óbitos	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Óbitos ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

TR= taxa de risco; IC = intervalo de confiança

¹ Quando o estudo foi não-cego em 2003, 1551 pacientes no braço randomizado de placebo (60% dos elegíveis para alternar – por exemplo, quem era livre da doença) mudaram para letrozol em média 31 meses após a randomização. A análise apresentada aqui ignora o cruzamento seletivo.

² Estratificado pelo estado receptor, estado nodal e quimioterapia prévia adjuvante.

³ Definição de protocolo de eventos de sobrevidas livre da doença: recorrência loco-regional, metástase à distância ou câncer de mama contralateral

⁴ Análise exploratória, acompanhamento censurando o período na data de mudança (se ocorrida) no braço do placebo.

⁵ Acompanhamento médio de 62 meses.

⁶ Acompanhamento médio até a mudança (se ocorrida) de 37 meses.

No subestudo ósseo MA-17 no qual foram administrados cálcio e vitamina D concomitantemente, os maiores decréscimos na DMO em comparação à linha de base ocorreram com Femara[®] comparado com o placebo. A única diferença estatisticamente significativa ocorreu em 2 anos e estava na DMO total do quadril (redução média de letrozol de 3,8% vs redução média do placebo de 2,0%).

No subestudo lipídio MA-17 não ocorreram diferenças significativas entre letrozol e placebo no colesterol total ou em qualquer fração lipídica.

Na atualização do subestudo da qualidade de vida não houve diferenças significativas entre os tratamentos no escore resumido do componente físico ou no escore resumido do componente mental, ou em qualquer escore do domínio na escala SF-36. Na escala MENQOL, significativamente mais mulheres ficaram mais incomodadas (geralmente no primeiro ano de tratamento) no braço Femara[®] do que no braço placebo por esses sintomas decorrentes da privação de estrogênio - ondas de calor e secura vaginal. O sintoma que incomodou mais pacientes em ambos os braços de tratamento foram dores musculares, com uma diferença estatisticamente significativa em favor do placebo.

Tratamento Neoadjuvante

Um estudo duplo-cego (P024) foi realizado em 337 pacientes com câncer de mama na pós-menopausa aleatoriamente alocadas para Femara[®] 2,5 mg por 4 meses ou tamoxifeno por 4 meses. No início do estudo (baseline) todas as pacientes tinham tumores estágio T2-T4c, N0-2, M0, ER e/ou PgR positivo e nenhuma das pacientes foram elegíveis para a cirurgia conservadora da mama. Com base na avaliação clínica houve 55% respostas objetivas no braço Femara[®] versus 36% para o braço tamoxifeno (P <0,001). Este achado foi consistentemente confirmado por ultrassom (Femara[®] 35% vs tamoxifeno 25%, P = 0,04) e mamografia (Femara[®] 34% vs tamoxifeno 16%, P <0,001). No total, 45% das

pacientes no grupo Femara® versus 35% das pacientes no grupo tamoxifeno ($P = 0,02$) foram submetidas a terapia conservadora da mama. Durante o período de tratamento pré-operatório de 4 meses, 12% das pacientes tratadas com Femara® e 17% das pacientes tratadas com tamoxifeno tiveram a progressão da doença em avaliação clínica.

- Tratamento de primeira linha

Um estudo duplo-cego controlado foi realizado comparando Femara® (letrozol) 2,5 mg ao tamoxifeno 20 mg como tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopausa com câncer de mama avançado. Em 907 mulheres, o letrozol foi superior ao tamoxifeno no tempo para progressão (desfecho primário), e em resposta objetiva global, tempo para falha do tratamento e benefício clínico.

Os resultados estão resumidos na Tabela 8:

Tabela 8 - Resultados do acompanhamento médio de 32 meses

Variável	Estatística	Femara® N=453	Tamoxifeno N=454
Tempo para progressão	Média	9,4 meses	6,0 meses
	(95% IC por média)	(8,9; 11,6 meses)	(5,4; 6,3 meses)
	Taxa de Risco (TR)	0,72	
	(95% IC para TR)	(0,62; 0,83)	
Taxa de resposta objetiva (TRO)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% IC por taxa)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Razão de Chances	1,78	
	(95% IC para razão de chances)	(1,32; 2,40)	
		P=0.0002	

O tempo de progressão foi significativamente maior, e a taxa de resposta significativamente mais elevada para o letrozol independentemente se a terapia antiestrogênio adjuvante foi dada ou não. O tempo de progressão foi significativamente maior para o letrozol independentemente do local dominante da doença. O tempo médio de progressão foi de 12,1 meses para Femara® e 6,4 meses para o tamoxifeno em pacientes com doença somente do tecido mole e média 8,3 meses para Femara® e 4,6 meses para tamoxifeno em pacientes com metástases viscerais.

O desenho do estudo permitiu às pacientes passarem após progressão para a outra terapia ou descontinuar a partir do estudo. Aproximadamente 50% das pacientes passaram para o braço de tratamento oposto e o cruzamento do estudo estava praticamente concluído em 36 meses. O tempo médio de cruzamento do estudo foi de 17 meses (Femara® para tamoxifeno) e 13 meses (tamoxifeno para Femara®).

O tratamento com Femara® no tratamento de primeira linha de câncer de mama avançado resultou em uma média de sobrevida global de 34 meses, em comparação com 30 meses para o tamoxifeno (teste logrank $P = 0,53$, não significativo). A ausência de uma vantagem para Femara® na sobrevida global poderia ser explicada pelo desenho cruzado do estudo.

- Tratamento de segunda linha

Dois ensaios clínicos bem controlados foram realizados comparando duas doses letrozol (0,5 mg e 2,5 mg) para acetato de megestrol e para aminoglutetimida, respectivamente, em mulheres na pós-menopausa com câncer da mama avançado, previamente tratadas com antiestrogênios.

O tempo para a progressão não foi significativamente diferente entre letrozol 2,5 mg e acetato de megestrol ($P = 0,07$). Diferenças estatisticamente significativas foram observadas em favor do letrozol 2,5 mg, em comparação ao acetato de megestrol na taxa de resposta tumoral objetiva global (24% vs 16%, $P = 0,04$), e em tempo para falha do tratamento ($P = 0,04$). Sobrevida global não foi significativamente diferente entre os dois braços ($P = 0,2$).

No segundo estudo, a taxa de resposta não foi significativamente diferente entre letrozol 2,5 mg e aminoglutetimida ($P = 0,06$). Letrozol 2,5 mg foi estatisticamente superior à aminoglutetimida para o tempo de progressão ($P = 0,008$), tempo para falha do tratamento ($P = 0,003$) e sobrevida global ($P = 0,002$).

Câncer de mama masculino

Utilização de Femara® em homens com câncer da mama não foi estudado.

Referências bibliográficas

1. A Phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor positive (ER and/or PgR) tumors. Clinical Study Report, Study No.CFEM345D019 (BIG1-98). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 04 Jun 05. [61] (dados em arquivo).
2. Clinical Expert Statement - Study BIG 1-98. A Phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor positive (ER and/or PgR) tumors. Clinical Study Report No CFEM345D/019. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 24 Jul 09. [74] (dados em arquivo).
3. Clinical Expert Statement - Study D2407. An open-label, randomized, multicenter safety study to evaluate the skeletal and lipid profile effects of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with resected, receptor positive early breast cancer (2 year data). Clinical Study Report No CFEM345D2407. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 24 Jul 09. [76] (dados em arquivo).
4. A phase III randomized, double-blind study of letrozole versus placebo in women with primary breast cancer completing five or more years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17). Clinical Study Report, Study No.CFEM345DMA17. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 22 Mar 04. [57] (dados em arquivo).
5. Femara (letrozole). Clinical Overview for Femara as extended adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women who have received prior standard adjuvant tamoxifen therapy. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 28 Apr 04. [59] (dados em arquivo).
6. Expert Statement - Study MA-17. A Phase III randomized, double-blind study of letrozole versus placebo in women with primary breast cancer completing five or more years of adjuvant tamoxifen. Clinical Study Report No CFEM345G MA17. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 24 Jul 09. [75] (dados em arquivo).
7. Femara (letrozole). Abbreviated Summary of Clinical Safety (for the extended treatment of early breast cancer in postmenopausal women who have received prior adjuvant tamoxifen therapy). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 30 Mar 04. [58] (dados em arquivo).
8. Clinical Overview to update the Femara® labelling for the extended adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women who completed prior standard tamoxifen adjuvant therapy (MA-17). Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 21 Mar 07. [70] (dados em arquivo).
9. Double blind, double dummy, randomized, multicenter, 2-arm, Phase III trial comparing letrozole 2.5 mg versus tamoxifen 20 mg as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer. Clinical Study Report, Study No. 2026701025. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 05 Jul 00. [52]
10. Femara (letrozole). First-line therapy of advanced breast cancer. Expert Report on the supplementary clinical documentation arising from a subsequent analysis of the safety and efficacy data of the first line study including survival data. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 25 Feb 02. [55] (dados em arquivo).
11. Double-blind, randomized, multicenter, comparative, between patient Phase II trial comparing daily doses of 0.5 mg of CGS 20267 versus 2.5 mg CGS 20267 versus 160 mg megestrol acetate as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Trial Protocol No. AR/BC2. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 23 Feb 96. [3] (dados em arquivo).
12. Double-blind, randomized, multicenter, comparative, between patient Phase II trial comparing daily doses of 0.5 mg of CGS 20267 versus 2.5 mg CGS 20267 versus 160 mg megestrol acetate as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Trial Protocol No. AR/BC2. Extension. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 01 Apr 96. [4] (dados em arquivo).
13. CGS 20267 (non-steroidal oral aromatase inhibitor): open, randomized, multicenter, Phase Iib/III trial comparing once daily doses of 0.5 mg and 2.5 mg CGS 20267 with twice daily 250 mg aminoglutethimide plus daily 30 mg hydrocortisone or 37.5 mg cortisone acetate as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Clinical Trial Report - AR/BC3. Ciba-Geigy Ltd., Basle, Switzerland. 11 Dec 96. [47] (dados em arquivo).
14. CGS 20267 (non-steroidal oral aromatase inhibitor): open, randomized, multicenter, Phase Iib/III trial comparing once daily doses of 0.5 mg and 2.5 mg CGS 20267 with twice daily 250 mg aminoglutethimide plus daily 30 mg hydrocortisone or 37.5 mg cortisone acetate as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Clinical Trial Report - AR/BC3 - Primary Analysis of Survival. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 24 Feb 97. [48] (dados em arquivo).
15. CGS 20267 (non-steroidal oral aromatase inhibitor): open, randomized, multicenter, Phase Iib/III trial comparing once daily doses of 0.5 mg and 2.5 mg CGS 20267 with twice daily 250 mg aminoglutethimide plus daily 30 mg hydrocortisone or 37.5 mg cortisone acetate as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Clinical Trial Report AR/BC3 Supplement - Extension Trial. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 10 Oct 97. [49] (dados em arquivo).
16. Preoperative hormone therapy for postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer: A double blind randomized parallel group phase Iib/III trial, comparing the efficacy of 4 months preoperative letrozole (2.5 mg

daily) with pre-operative tamoxifen (20 mg daily). Clinical Study Report, Study 2026705024. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland. 23 Jun 00. [53] (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de Ação

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 aromatase. Ele inibe a enzima aromatase por se ligar competitivamente à porção heme da subunidade do citocromo P450 da enzima, resultando em uma redução da biossíntese de estrógenos em todos os tecidos.

Farmacodinâmica

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 a 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 suprimiram a concentração plasmática de estradiol, estrona e sulfato de estrona em 75 a 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 uma supressão maior do estrógeno é alcançada com essas doses. A supressão 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 doses diárias de letrozol 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 glicocorticoides e mineralocorticoides 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 entre 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.

Farmacocinética

• Absorção

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

• Distribuição

A taxa de ligação do letrozol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, principalmente à albumina (55%). A concentração de letrozol nos eritrócitos é algo em torno de 80% da concentração plasmática. Após a administração de 2,5 mg de letrozol marcado com ^{14}C , aproximadamente 82% da radioatividade no plasma corresponderam ao composto inalterado. Portanto, a exposição sistêmica aos metabólitos é baixa. O letrozol é rápido e extensivamente distribuído aos tecidos. Seu volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio é em torno de $1,87 \pm 0,47$ L/kg.

• Biotransformação/metabolismo

O clearance (depuração) metabólico para um metabólito farmacologicamente inativo, o carbinol, é a principal via de eliminação do letrozol ($\text{CL}_m = 2,1$ 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 letrozol a este 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 letrozol. Em um período de 2 semanas, após a administração de 2,5 mg de letrozol marcado com ^{14}C em voluntárias saudáveis na pós-menopausa, $88,2 \pm 7,6\%$ da radioatividade foi recuperada na urina e $3,8 \pm 0,9\%$ nas fezes. No mínimo, 75% da radioatividade recuperada na urina em até 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ da dose) foi atribuída ao glucuronídeo do metabólito carbinol, em torno de 9% a 2 metabólitos não identificados e 6% ao letrozol inalterado.

- **Eliminação**

A meia-vida de eliminação terminal aparente no plasma é em torno de 2 a 4 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 letrozol em administrações diárias de 2,5 mg. Uma vez que os níveis de steady-state (estado de equilíbrio) são mantidos ao longo do tempo, pode-se concluir que não ocorre acúmulo contínuo de letrozol.

- **Linearidade/não-linearidade**

A farmacocinética do letrozol foi proporcional a dose após doses orais únicas de até 10 mg (variação de dose: 0,01 a 30 mg) e após doses diárias de até 1,0 mg (variação de dose: 0,1 a 5 mg). Após uma dose oral única de 30 mg ocorreu um ligeiro aumento mais proporcional no valor ASC. Com doses diárias de 2,5 e 5 mg os valores da ASC aumentaram cerca de 3,8 e 12 vezes ao invés de 2,5 e 5 vezes, respectivamente, quando comparado com a dose de 1,0 mg/dia. A dose recomendada de 2,5 mg/dia pode, assim, ser uma dose limite, onde um início de um excesso de proporcionalidade torna-se aparente, enquanto que a 5 mg/dia, o excesso de proporcionalidade é mais pronunciado. É provável que a dose de excesso de proporcionalidade seja o resultado de uma saturação dos processos de eliminação metabólica. Níveis estáveis foram alcançados após 1 a 2 meses, em todos os regimes de dosagem testados (0,1-5,0 mg por dia)

Populações especiais

- **Idosos**

A idade não tem efeito na farmacocinética do letrozol.

- **Insuficiência Renal**

Em um estudo que envolveu 16 voluntárias na pós-menopausa com graus variados de função renal [clearance (depuração) de creatinina em 24 horas de 9 a 116 mL/min], não se detectou qualquer efeito sobre a exposição sistêmica farmacocinética do letrozol após uma dose única de 2,5 mg. Em adição ao estudo, avaliando a influência da insuficiência renal no letrozol, foi realizada uma análise de covariância sobre os dados de dois estudos principais (Estudo AR/BC2 e Estudo AR/BC3). O clearance (depuração) de creatinina (CLcr) calculado [intervalo Estudo AR/BC2: 19 a 187 mL/min; intervalo Estudo AR/BC3: 10 a 180 mL/min] não mostrou associação estatisticamente significativa entre os níveis mínimos de letrozol plasmático no estado de equilíbrio (Cmin). Além disso, os dados do Estudo AR/BC2 e Estudo AR/BC3 na segunda linha do câncer de mama metastático não mostraram nenhuma evidência de reação adversa de letrozol no CLcr ou um prejuízo da função renal.

Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal ($\text{CLcr} \geq 10 \text{ mL/min}$). Há pouca informação disponível em pacientes com insuficiência grave da função renal ($\text{CLcr} < 10 \text{ mL/min}$).

- **Insuficiência Hepática**

Em um estudo similar que envolveu indivíduos com graus variados de função hepática, a média dos valores da ASC das voluntárias com insuficiência hepática moderada (escore Child-Pugh B) foi 37% maior do que a de pacientes normais, mas ainda dentro da faixa observada em indivíduos sem a função prejudicada. Em um estudo comparando a farmacocinética do letrozol após uma única dose oral em oito pacientes com cirrose hepática e insuficiência hepática grave (escore Child-Pugh C) com aquelas administradas em voluntárias saudáveis ($n = 8$), observou-se ASC 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 letrozol 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 bem controlados envolvendo 359 pacientes com câncer de mama avançado, não se observou qualquer efeito de insuficiência renal [clearance (depuração) de creatinina calculado: 20 - 50 mL/min] ou disfunção hepática foi encontrada com tal concentração de letrozol.

Dados de segurança pré-clínicos

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

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

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães por até 12 meses, os principais achados podem ser atribuídos à ação farmacológica do composto. Em ambas as espécies, o nível sem reação adversa foi de 0,3 mg/kg.

A administração oral de letrozol em ratas, resultou em reduções no acasalamento e índices de gravidez e aumento da perda pré-implantação.

Em um estudo com ratos jovens, os efeitos farmacológicos de letrozol resultaram em achados esqueléticos, neuroendócrinos e reprodutivos. Crescimento ósseo e maturação foram diminuídos na dose mais baixa (0,003 mg/kg/dia) em machos e aumentados na dose mais baixa (0,003 mg/kg) em fêmeas. A densidade mineral óssea (DMO) também diminuiu nesta dose em fêmeas. No mesmo estudo, a fertilidade diminuída em todas as doses foi acompanhada por hipertrofia 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.

Ambas as investigações, in vivo e in vitro, sobre o potencial mutagênico do letrozol não revelaram qualquer indicação de genotoxicidade.

Em um estudo de carcinogenicidade em ratos de 104 semanas, não se observaram tumores relacionados ao tratamento em ratos machos. Em ratas fêmeas, observou-se uma redução na incidência de tumores mamários benignos e malignos, com todas as doses de letrozol.

Em um estudo de carcinogenicidade em camundongos de 104 semanas, tumores não relacionados com o tratamento foram observados em camundongos machos. Em camundongos fêmeas, em geral, um aumento relacionado com a dose na incidência de tumores ovarianos benignos de células da teca granulosa foi observado em todas as doses testadas do letrozol. Estes tumores foram considerados estar relacionados com a inibição farmacológica da síntese de estrogênio e pode ser devido a um aumento de LH resultante da diminuição de estrogênio circulante.

A administração oral de letrozol em ratas prenhas Sprague-Dawley resultou em um leve aumento na incidência de malformação fetal (cabeça redonda e fusão dos centros vertebrais) entre os animais tratados. Malformações semelhantes não foram observadas em coelhos brancos da Nova Zelândia. Entretanto, não foi possível mostrar se isto foi uma consequência indireta das propriedades farmacológicas (inibição da biossíntese de estrógeno), ou um efeito direto do letrozol por si só (vide “Contraindicações” 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Conhecida hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente.
- Estado endócrino pré-menopausa; gravidez, lactação (vide “Gravidez e lactação” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Este medicamento pertence a categoria D de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 tais pacientes antes da administração de Femara®.

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 mantidos sob cuidadosa supervisão (vide “Farmacocinética”).

Efeitos ósseos

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

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 Femara®. Somente mulheres no estado endócrino pós-menopausa devem receber Femara®.

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 Femara® com tamoxifeno, outros antiestrógenos ou terapias contendo estrogênos devem ser evitados uma vez que estas substâncias podem diminuir a ação farmacológica do letrozol. O mecanismo desta interação é desconhecido (vide “Interações medicamentosas”).

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

Uma vez que cansaço e tontura têm sido observados com o uso de Femara® e sonolência tem sido reportada incomumente, é recomendada cautela na condução de veículos e/ou operação de máquinas.

Gravidez e lactação

- **Mulheres com potencial de engravidar (e medidas contraceptivas, se aplicável)**

Ocorreram relatos pós-comercialização de abortos espontâneos e anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que tomaram Femara® (vide “Advertências e precauções”). 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 este estado de pós-menopausa esteja totalmente estabelecido (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- **Gravidez**

Femara® está contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”).

Casos isolados de defeitos congênitos (fusão labial, genitália ambígua) foram relatados em mulheres grávidas expostas ao Femara® (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

- **Lactação**

Femara® está contraindicado durante a lactação (vide “Contraindicações”).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O letrozol é metabolizado principalmente no fígado e as enzimas do citocromo P450, CYP3A4 e CYP2A6 medeiam 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.

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 cetoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina e telitromicina; CYP2A6 (por exemplo, metoxisaleno) podem aumentar a exposição ao letrozol. Portanto, é recomendado precaução em pacientes para os quais os inibidores fortes de CYP3A4 e CYP2A6 são indicados.

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 recomendado precaução em pacientes para os quais os indutores fortes de CYP3A4 são indicados. Nenhum medicamento indutor é conhecido para CYP2A6.

A coadministração de Femara® (2,5mg) 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 Femara® e nem a ocorrência de reações adversas aumentam se Femara® 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, clopidogrel). 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 comedicação em população-alvo do letrozol)) indicaram que a coadministração de Femara® 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 comumente prescritos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Femara® apresenta-se como comprimido revestido redondo, amarelo escuro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

Femara® deve ser tomado por via oral, e pode ser tomado com ou sem alimentos porque os alimentos não tem efeito sobre a extensão da absorção.

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 (vide “Propriedades farmacológicas”).

Posologia

População alvo geral

- Adultos

A dose recomendada de Femara® é de 2,5 mg uma vez ao dia. No tratamento adjuvante e adjuvante estendido, o tratamento com Femara® deve continuar por 5 anos ou até a recorrência/recidiva da doença, ou o que 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 Femara® deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. No cenário (pré-operatório) neoadjuvante, o tratamento com Femara® 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 Femara® deve ser interrompido, a cirurgia marcada e/ou outras opções terapêuticas discutidas com o paciente.

População especial

- Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose de Femara® 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 mantidos sob estreita supervisão (vide “Advertências e precauções” e “Farmacocinética”).

- Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose de Femara® é necessário para pacientes com insuficiência renal com clearance (depuração) de creatinina (CLCr) ≥ 10 mL/min. Dados insuficientes estão disponíveis nos casos de insuficiência renal com CLCr < 10 mL/min (vide “Advertências e precauções e “Farmacocinética”).

- Crianças

Femara® não é recomendado para uso em crianças e adolescentes. A segurança e eficácia de Femara® em crianças e adolescentes com idade até 17 anos não foram estabelecidas. Dados limitados estão disponíveis e nenhuma recomendação sobre posologia pode ser feita.

- Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

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® nos cenários metastático e neoadjuvante, aproximadamente 75% das pacientes no cenário adjuvante (tanto para os braços de Femara® e tamoxifeno com uma duração média de tratamento de 60 meses), e aproximadamente 80% dos pacientes no cenário adjuvante estendido (tanto para os braços de Femara® e placebo, numa duração média de tratamento de 60 meses) apresentaram reações adversas. Geralmente as reações adversas observadas são principalmente de natureza leve a moderada, sendo a maioria associada à privação de estrógeno. Os relatos de reações adversas mais frequentes nos estudos clínicos foram: ondas de calor, artralgia, náuseas e fadiga. Muitas das reações adversas podem ser atribuídas às consequências farmacológicas normais da privação de estrógeno (por ex. ondas de calor, alopecia e sangramento vaginal). As seguintes reações adversas ao medicamento, listadas na tabela 9, foram reportadas a partir de estudos clínicos e de experiências pós-comercialização com Femara®.

Tabela 9- Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos

As reações adversas estão dispostas por ordem de frequência, onde as mais frequentes aparecem primeiro, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1\%$, $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), muito rara ($< 0,01\%$), não conhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 9 – Reações adversas ao medicamento

Infecções e infestações
Incomum: infecção do trato urinário
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)
Incomum: dor tumoral ¹
Distúrbios nos sistemas sanguíneo e linfático
Incomum: leucopenia
Distúrbios no sistema imunológico
Desconhecida: reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais
Muito comum: hipercolesterolemia
Comuns: anorexia, aumento do apetite
Distúrbios psiquiátricos
Comum: depressão
Incomuns: ansiedade (incluindo nervosismo), irritabilidade
Distúrbios no sistema nervoso
Comuns: dor de cabeça, tontura
Incomuns: sonolência, insônia, alterações de memória, disestesia (incluindo parestesia, hipoestesia), distúrbio no paladar, acidente cerebrovascular, síndrome do túnel do carpo
Distúrbios oculares
Incomuns: catarata, irritação ocular, visão embaçada
Distúrbios cardíacos
Incomuns: palpitações ¹ , taquicardia, eventos isquêmicos cardíacos (incluindo nova angina ou agravamento de

angina, angina exigindo cirurgia, infarto do miocárdio e isquemia do miocárdio)

Distúrbios vasculares

Muito comum: ondas de calor

Comum: hipertensão

Incomum: tromboflebite (incluindo tromboflebite venosa superficial e profunda)

Raras: embolia pulmonar, trombose arterial, infarto vascular cerebral

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomuns: dispneia, tosse

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: náusea, vômito, dispepsia¹, constipação, diarreia, dor abdominal

Incomuns: estomatite, boca seca

Distúrbios hepatobiliares

Incomuns: aumento das enzimas hepáticas

Muito rara: hepatite

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Muito comum: aumento de sudorese

Comuns: alopecia, pele seca, erupção cutânea (rash) (incluindo rash eritematoso, maculopapular, psoríaseforme e vesicular)

Incomuns: prurido, urticária

Desconhecidas: angioedema, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme

Distúrbios músculo-esquelético e dos tecidos conjuntivos

Muito comum: artralgia

Comuns: mialgia, dor óssea¹, osteoporose, fraturas ósseas

Incomum: artrite

Desconhecida: dedo em gatilho

Distúrbios urinários e renais

Incomum: aumento da frequência urinária

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas

Comum: sangramento vaginal

Incomuns: descarga vaginal, ressecamento vaginal e dor nas mamas

Distúrbios gerais e condições no local de administração

Muito comum: fadiga (incluindo astenia, mal-estar)

Comum: edema periférico

Incomuns: edema geral, pirexia, ressecamento da mucosa, sede

Laboratorial

Comum: aumento de peso

Incomum: perda de peso

¹ Reações adversas reportadas somente em presença de metástases

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas

- Reações Adversas Cardíacas

No tratamento adjuvante, em adição aos dados apresentados na tabela 5, os seguintes eventos adversos foram relatados para Femara[®] e tamoxifeno, respectivamente (duração média do tratamento de 5 anos): angina requerendo cirurgia (1,0% versus 1,0%); insuficiência cardíaca (1,1% versus 0,6%), hipertensão (5,6% versus 5,7%), acidente vascular cerebral (AVC)/ataque isquêmico transitório (AIT) (2,1% versus 1,9%).

No tratamento adjuvante estendido para Femara[®] (duração média do tratamento de 5 anos) e placebo (duração média de tratamento de 3 anos), respectivamente: angina requerendo cirurgia (0,8% versus 0,6%), nova angina ou agravamento da angina (1,4% versus 1,0 %); infarto do miocárdio (1,0% versus 0,7%); evento tromboembólico* (0,9% versus 0,3%); AVC/ataque isquêmico transitório* (1,5% versus 0,8%) foram relatados.

Eventos marcados com * são estatisticamente significativamente diferentes nos dois braços de tratamento.

- Reações adversas esqueléticas

Para dados esqueléticos de segurança no tratamento adjuvante, por favor, consulte a Tabela 5.

No tratamento adjuvante estendido, significativamente mais pacientes tratados com Femara[®] apresentaram fraturas ósseas ou osteoporose (10,4% fraturas ósseas e 12,2% osteoporose) do que pacientes no braço placebo (5,8% e 6,4%, respectivamente). A duração média do tratamento foi 5 anos para Femara[®], comparado com 3 anos para o placebo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Casos isolados de superdose com Femara® foram relatados.

Não se conhece nenhum tratamento específico para superdose, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.0100

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça

Embalado por: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 18.01.13

2012-PSB/GLC-0596-s

VPS3

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/01/2015.

Histórico de Alteração da Bula do Paciente e do Profissional

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0497451144	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Dizeres Legais 	VP2	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 28
							<ul style="list-style-type: none"> - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Dizeres Legais 	VPS2	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 28
20/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2015	0041291151	Alteração Local de Embalagem Primária.	15/01/2015	- Dizeres Legais	VP3	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 28
							- Dizeres Legais	VPS3	2,5 MG COM REV CT BL AL PLAS INC x 28