

---

**FEMARA<sup>®</sup>**

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 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 enjoos, 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.

**Contraindicações e precauções:** FEMARA está contraindicado 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 subunidade 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 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 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

### Estudo BIG 1-98

O BIG 1-98 é um estudo multicêntrico, duplo-cego que randomizou mais de 8000 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial receptor positivo ressecado, 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

Este estudo foi desenhado para investigar duas questões primárias: se FEMARA por 5 anos era superior ao tamoxifeno por 5 anos (Análise Primária Principal e Análise dos Braços da Monoterapia) e se o cruzamento dos tratamentos endócrinos aos 2 anos era superior a continuar com o mesmo agente por um total de 5 anos (Análise dos Tratamentos Sequenciais).

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

### Resultados de eficácia com seguimento mediano de 26 meses

Os dados da tabela 1 refletem o resultado da Análise Primária Principal (APP) incluindo dados dos braços da monoterapia (braços A e B) junto com dados limitados até 30 dias após o cruzamento nos dois braços do tratamento sequencial (braços C e D). Esta análise foi conduzida em uma duração mediana de tratamento de 24 meses e seguimento mediano de 26 meses. FEMARA por 5 anos foi superior ao tamoxifeno em todos os objetivos do estudo exceto sobrevida global e câncer de mama contralateral.

Tabela 1 - Sobrevida livre de doença e sobrevida global (APP da população ITT) com seguimento mediano de 26 meses

	FEMARA N = 4003	tamoxifeno N = 4007	Razão de risco (IC 95%)	P <sup>1</sup>
<b>Sobrevida livre de doença</b> (objetivo primário)				
- eventos (definição de protocolo, total)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,003
<b>Tempo para ocorrência de metástases à distância</b> (objetivo secundário)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
<b>Sobrevida livre de doença à distância (metástases)</b> (objetivo secundário)	265	318	0,82 (0,70; 0,97)	0,0204
<b>Sobrevida global</b> (objetivo secundário)				
- número de óbitos (total)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
<b>Sobrevida livre de doença sistêmica</b> (objetivo secundário)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
<b>Câncer na mama contralateral (invasivo)</b> (objetivo secundário)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

IC = intervalo de confiança

<sup>1</sup> Teste de log *rank*, estratificado por opção de randomização e uso de quimioterapia adjuvante

**Resultados de eficácia da ABM com seguimento mediano de 73 meses**

A Análise dos Braços da Monoterapia (ABM), a qual inclui dados somente para os braços da monoterapia, fornece uma atualização de longo prazo clinicamente apropriada da eficácia da monoterapia com FEMARA comparada à monoterapia com tamoxifeno (tabela 2). Em 2005, com base nos dados da APP apresentados na tabela 1 e nas recomendações do Comitê Independente de Monitoramento de Dados, os braços da monoterapia com tamoxifeno tiveram seu esquema cego revelado e as pacientes puderam migrar para FEMARA. Vinte e seis por cento das pacientes randomizadas para tamoxifeno escolheram migrar para FEMARA – incluindo um número muito pequeno de pacientes que migraram para outros inibidores de aromatase. Para explorar o impacto deste cruzamento seletivo, análises censurando o seguimento até a data do cruzamento seletivo (no braço de tamoxifeno) são resumidas para a ABM (tabela 3).

Em um seguimento mediano de 73 meses e uma duração de tratamento mediano de 60 meses, o risco de um evento de SLD foi significativamente reduzido com FEMARA comparado com tamoxifeno (análise por intenção de tratamento da ABM: razão de risco 0,88; IC 95% 0,78 - 0,99;  $P = 0,03$ ; confirmando os resultados da APP de 2005. A análise censurada de SLD mostrou benefício similar (razão de risco 0,85; IC 95% 0,75 - 0,96). Similarmente, a análise atualizada confirmou a superioridade de FEMARA em reduzir o risco de eventos de sobrevida livre de doença à distância (razão de risco 0,87; 0,76 - 1,00) e aumentou o tempo para ocorrência de metástases à distância (razão de risco 0,85; IC 95% 0,72 - 1,00). Adicionalmente, a sobrevida global apresentou tendência para significância na análise por intenção de tratamento. A análise censurada de sobrevida global mostrou um benefício significativamente maior (razão de risco 0,82; 0,70 - 0,96) a favor de FEMARA.

Tabela 2 - Sobrevida livre de doença e sobrevida global (ABM da população ITT) com seguimento mediano de 73 meses

	FEMARA N = 2463	tamoxifeno N = 2459	Razão de risco (IC 95%)	P <sup>1</sup>
<b>Sobrevida livre de doença</b> (objetivo primário)				
- eventos (definição de protocolo, total)	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
<b>Tempo para ocorrência de metástases à distância</b> (objetivo secundário)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
<b>Sobrevida livre de doença à distância (metástases)</b> (objetivo secundário)	385	432	0,87 (0,76; 1,00)	0,049
<b>Sobrevida global</b> (objetivo secundário)				
- número de óbitos (total)	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
<b>Sobrevida livre de doença sistêmica</b> (objetivo secundário)	465	512	0,89 (0,79; 1,01)	0,065
<b>Câncer na mama contralateral (invasivo)</b> (objetivo secundário)	34	44	0,76 (0,49; 1,19)	0,2
<b>Análise censurada de SLD</b>	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	-
<b>Análise censurada de sobrevida global</b>	338	338	0,82 (0,70; 0,96)	-

IC = intervalo de confiança

<sup>1</sup> Teste de log *rank*, estratificado por opção de randomização e uso de quimioterapia adjuvante

### *Análises dos Tratamentos Sequenciais*

A Análise dos Tratamentos Sequenciais (ATS) conduzida em um seguimento mediano de 48 meses avalia a segunda questão primária do estudo. A análise primária para a ATS foi realizada a partir do cruzamento (ou momento equivalente nos braços da monoterapia) + 30 dias (ATS-S) com um teste bilateral aplicado para cada comparação em pares no nível 2,5%. Análises exploratórias adicionais foram conduzidas desde a randomização (ATS-R) até um seguimento mediano de 67 meses, com os resultados para cada comparação resumidos por razão de risco e intervalo de confiança de 99%. Com um seguimento mediano de 48 meses, a partir do cruzamento não houve diferenças significativas em qualquer objetivo na Análise dos Tratamentos Sequenciais em relação às duas monoterapias (p. ex. [tamoxifeno por 2 anos seguido por] FEMARA 3 anos *versus* tamoxifeno além de 2 anos, razão de risco para SLD 0,89; IC 97,5% 0,68 - 1,15 e [FEMARA por 2 anos seguido por] tamoxifeno por 3 anos *versus* FEMARA além de 2 anos, razão de risco para SLD 0,93; IC 97,5% 0,71 - 1,22). Em um seguimento mediano geral de 67 meses, não houve diferenças significativas em qualquer objetivo desde a randomização na Análise dos Tratamentos Sequenciais (p. ex. tamoxifeno por 2 anos seguido de FEMARA por 3 anos *versus* FEMARA por 5 anos, razão de risco para SLD 1,10; IC 99% 0,86 - 1,41; FEMARA por 2 anos seguido por tamoxifeno por 3 anos *versus* FEMARA por 5 anos, razão de risco de SLD 0,96; IC 99% 0,74 - 1,24). Não houve evidência de que uma sequência de FEMARA e tamoxifeno foi superior à monoterapia de FEMARA por 5 anos.

### *Dados de segurança em uma duração mediana de tratamento de 60 meses*

No estudo BIG 1-98 em uma duração mediana de tratamento de 60 meses, os efeitos colaterais observados foram consistentes com o perfil de segurança da droga. Determinadas reações adversas foram prospectivamente especificadas para análise, baseadas nas propriedades farmacológicas conhecidas e nos perfis de evento adverso das duas drogas.

Os eventos adversos foram analisados independente da relação com a droga. A maioria dos eventos adversos relatados (aproximadamente 75% das pacientes relatando 1 ou mais EA) foram de Grau 1 e Grau 2 aplicando o critério CTC Versão 2,0/CTCAE, versão 3,0. Ao considerar todos os graus durante o estudo, uma maior incidência de eventos foi vista para FEMARA comparado ao tamoxifeno com relação à hipercolesterolemia (52% vs. 29%), fraturas (10,1% vs. 7,1%), infartos do miocárdio (1,0% vs. 0,5%) osteoporose (5,1% vs. 2,7%) e artralgia (25,2% vs. 20,4%).

Uma maior incidência foi vista para tamoxifeno comparado ao FEMARA com relação à ondas de calor (38% vs. 33%), suores noturnos (17% vs. 15%), sangramento vaginal (13% vs. 5,2%), constipação (2,9% vs. 2,0%), eventos tromboembólicos (3,6% vs. 2,1%), câncer/hiperplasia endometrial (2,9% vs. 0,3%) e desordens endometriais proliferativas (1,8% vs. 0,3%).

### *Tratamento adjuvante em câncer de mama inicial, Estudo D2407*

O estudo D2407 é um estudo de fase III, aberto, randomizado e multicentrico desenhado para comparar os efeitos do tratamento adjuvante com letrozol e tamoxifeno na densidade mineral óssea (DMO), marcadores ósseos e perfis de lipídeos séricos em jejum. Um total de 262 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama primário ressecado sensível a hormônio foram alocadas randomicamente para letrozol 2,5 mg ao dia por 5 anos ou para tamoxifeno 20 mg ao dia por 2 anos seguido por 3 anos de letrozol 2,5 mg ao dia.

O objetivo primário foi comparar os efeitos na DMO da coluna lombar (L2 - L4) de letrozol *versus* tamoxifeno, avaliado como alteração porcentual a partir da DMO basal da coluna lombar em 2 anos.

Aos 24 meses, a DMO da coluna lombar (L2 - L4) mostrou uma diminuição mediana de 4,1 % no braço de letrozol comparado com o aumento mediano de 0,3% no braço de tamoxifeno (diferença = 4,4%). No geral, aos 2 anos a diferença mediana na alteração da DMO da coluna lombar entre letrozol e tamoxifeno foi estatisticamente significativa a favor de tamoxifeno ( $P <$

0,0001). Os dados atuais indicam que nenhuma paciente com DMO basal normal tornou-se osteoporótica no 2º. ano e somente 1 paciente com osteopenia na avaliação inicial (valor de T de - 1,9) desenvolveu osteoporose durante o período de tratamento (avaliação por revisão central).

Os resultados para DMO total de quadril foram similares aos da DMO na coluna lombar. Entretanto, as diferenças foram menos pronunciadas. Aos 2 anos, uma diferença significativa a favor de tamoxifeno foi observada na população de segurança global para DMO e em todas as categorias estratificadas ( $P < 0,0001$ ). Durante o período de 2 anos, foram relatadas fraturas por 20 pacientes (15%) no braço de letrozol, e por 22 pacientes (17%) no braço de tamoxifeno.

No braço de tamoxifeno, os níveis medianos de colesterol total diminuíram em 16% após 6 meses comparado com o valor basal; uma diminuição similar também foi observada nas visitas subsequentes até 24 meses. No braço de letrozol, os níveis medianos de colesterol total foram relativamente estáveis ao longo do tempo, sem aumento significativo em uma única visita. As diferenças entre os 2 braços foram estatisticamente significativas a favor de tamoxifeno a cada período de tempo ( $P < 0,0001$ ).

#### Tratamento adjuvante estendido

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo (CFEM345G MA-17), mais de 5100 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama receptor positivo ou de primário desconhecido que permaneceram livres de doença após término do tratamento adjuvante com tamoxifeno (4,5 a 6 anos), foram alocadas randomicamente para FEMARA ou placebo.

A análise primária realizada com seguimento mediano de aproximadamente 28 meses (com 25% das pacientes sendo acompanhadas por até 38 meses) demonstrou que FEMARA reduziu significativamente o risco de recorrência em 42% comparado com placebo (razão de risco 0,58;  $P = 0,00003$ ). As análises de sensibilidade confirmaram a solidez dos dados. Os benefícios estatisticamente significativos na 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;  $P = 0,002$ ).

O Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança recomendou que mulheres que estavam livres de doença no braço placebo pudessem migrar para FEMARA por até 5 anos quando o estudo teve seu esquema cego revelado em 2003. Na análise final atualizada conduzida em 2008, 1551 mulheres (60% das elegíveis para migração) migraram de placebo para FEMARA em uma mediana de 31 meses após término da terapia adjuvante com tamoxifeno. A duração mediana de FEMARA após a migração foi de 40 meses.

A análise final atualizada conduzida com seguimento mediano de 62 meses confirmou a redução significativa no risco de recorrência de câncer de mama com FEMARA comparado com placebo, apesar de 60% das pacientes elegíveis no braço placebo terem migrado para FEMARA após o esquema cego do estudo ser revelado. No braço de FEMARA, a duração mediana do tratamento foi de 60 meses; no braço placebo, a duração mediana do tratamento foi de 37 meses. A taxa de SLD em 4 anos especificada pelo protocolo foi idêntica no braço de FEMARA para as análises de 2004 e 2008, confirmando a estabilidade dos dados e robustez da eficácia de FEMARA a longo prazo. No braço placebo o aumento da taxa de SLD em 4 anos na análise atualizada claramente reflete o impacto de 60% das pacientes que migraram para FEMARA. Esta migração também contribuiu para a diluição aparente na diferença do tratamento.

Na análise original, para o objetivo secundário de sobrevida global (SG) um total de 113 óbitos foram reportados (51 para FEMARA, 62 para placebo). De uma maneira geral, não houve diferença significativa 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 por todas as causas em aproximadamente 40% (razão de risco 0,61;  $P = 0,035$ ), enquanto que diferenças não significativas foram observadas em pacientes com doença com

linfonodo negativo (razão de risco 1,36;  $P = 0,385$ ), em pacientes com quimioterapia prévia ou 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)

	Análise de 2004 – seguimento mediano de 28 meses			Análise final atualizada de 2008 <sup>1</sup> – seguimento mediano de 62 meses		
	letrozol N = 2582	placebo N = 2586	Razão de risco (IC 95%) <sup>2</sup> P	letrozol N = 2582	placebo N = 2586	Razão de risco (IC 95%) <sup>2</sup> P
<b>Sobrevida livre de doença (definição por protocolo)<sup>3</sup></b>						
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) 0,001
Taxa de SLD no 4º ano	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Sobrevida livre de doença incluindo óbitos por qualquer causa</b>						
Eventos	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49 – 0,78) 0,00003	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77 – 1,03) 0,120
Taxa de SLD no 5º ano	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<b>Metástases à distância</b>						
Eventos	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44 – 0,84) 0,003	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70 – 1,10) 0,246
<b>Sobrevida global</b>						
Óbitos	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56 – 1,19) 0,291	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95 – 1,36) 0,175
Óbitos <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64 – 0,96)
<b>Câncer de mama contralateral</b>						
Invasivo (total)	15 (0,6%)	25 (1,0%)	0,60 (0,31 – 1,14) 0,117	33 (1,3%)	51 (2,0%)	0,64 <sup>7</sup> (0,41 – 1,00) 0,049

IC = intervalo de confiança

<sup>1</sup> Em 2003, o estudo teve seu esquema cego revelado e 1551 pacientes do braço randomizado para placebo (60% das pacientes elegíveis para migrar – ou seja, livres de doença) migraram para o letrozol em uma mediana de 31 meses após randomização. As análises aqui apresentadas ignoram o cruzamento sob princípio da população ITT.

<sup>2</sup> Status do receptor por estratificação, status do linfonodo e quimioterapia adjuvante.

<sup>3</sup> Definição por protocolo de eventos de sobrevida livre de doença: recorrência loco-regional, metástases a distância ou câncer de mama contralateral.

<sup>4</sup> Análise exploratória, censurando o período de seguimento na data do cruzamento (se ocorrido) no braço de placebo.

<sup>5</sup> Seguimento mediano de 62 meses.

<sup>6</sup> Seguimento mediano até cruzamento (se ocorrido) de 37 meses.

<sup>7</sup> Odds ratio e IC 95% para odds ratio.



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

	Análise de 2004 – seguimento mediano de 28 meses		Análise final atualizada de 2008 <sup>1</sup> – seguimento mediano de 62 meses <sup>1</sup>	
	Razão de risco (IC 95%) <sup>2</sup>	<i>P</i>	Razão de risco (IC 95%) <sup>2</sup>	<i>P</i>
<b>Sobrevida livre de doença (definição por protocolo)</b>				
<i>Status</i> do receptor	0,57 (0,44 – 0,75)	0,00003	0,74 (0,62 – 0,89)	0,001
<i>Status</i> do linfonodo				
Negativo	0,48 (0,30 – 0,78)	0,002	0,67 (0,49 – 0,93)	0,015
Positivo	0,61 (0,44 – 0,83)	0,002	0,78 (0,62 – 0,97)	0,027
Quimioterapia				
Nenhuma	0,58 (0,40 – 0,84)	0,003	0,71 (0,54 – 0,92)	0,010
Prévia	0,59 (0,41 – 0,84)	0,003	0,79 (0,62 – 1,01)	0,055
<b>Sobrevida global</b>				
<i>Status</i> do linfonodo				
Negativo	1,36 (0,68 – 2,71)	0,385	1,34 (0,99 – 1,81)	0,058
Positivo	0,61 (0,38 – 0,97)	0,035	0,96 (0,75 – 1,21)	0,710

IC = intervalo de confiança

<sup>1</sup> Incluindo 60% das pacientes elegíveis para migrar do placebo para o letrozol após o estudo ter seu esquema cego revelado em 2003

<sup>2</sup> A partir de modelos de regressão Cox.

Na análise atualizada, conforme mostrado na tabela 3, houve uma redução significativa na *odds* de câncer de mama contralateral invasivo com FEMARA comparado com placebo, apesar de 60% das pacientes do braço de placebo terem migrado para FEMARA. Não houve diferença significativa na sobrevida global.

Uma análise exploratória censurando o período de seguimento na data do cruzamento (se ocorrido) mostrou uma redução significativa no risco de mortalidade por todas as causas com FEMARA comparado com placebo (tabela 3).

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

O perfil de segurança atualizado de FEMARA não revelou qualquer evento adverso novo e foi inteiramente consistente com o perfil relatado em 2004. Os seguintes eventos adversos, independentemente da causalidade, foram relatados mais frequentemente com FEMARA do que com placebo – ondas de calor (FEMARA, 61% *versus* placebo, 51%), artralgia/artrite (41% *versus* 27%), suores (35% *versus* 30%), hipercolesterolemia (24% *versus* 15%) e mialgia (18% *versus* 9,4%). 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 osteoporose durante o tratamento foi significativamente maior para FEMARA do que para placebo (12,2% *versus* 6,4%). A incidência de fraturas clínicas durante o tratamento foi significativamente maior para FEMARA do que para placebo (10,4% *versus* 5,8%). Em pacientes que migraram para FEMARA, osteoporose recentemente diagnosticada durante o tratamento com FEMARA foi relatada em 5,4% das pacientes, enquanto que fraturas foram relatadas em 7,7% das pacientes. Independente do tratamento, pacientes com idade superior ou igual a 65 anos experimentaram mais fraturas ósseas e mais osteoporose.

Resultados atualizados (mediana de seguimento de 61 meses) a partir do subestudo de densidade mineral óssea (DMO) demonstrou que, em 2 anos, comparado com o nível basal, pacientes recebendo FEMARA apresentaram uma redução mediana de 3,8% na densidade mineral óssea (DMO) de quadril comparado a 2,0% no grupo placebo (*P* = 0,022). Não houve diferença significativa entre os tratamentos em termos de mudança na densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar em qualquer momento do estudo. Resultados atualizados (mediana de seguimento de 62 meses) a partir do subestudo do perfil de lípidos não mostraram diferença significativa para quaisquer medidas de lípidos entre os grupos de

FEMARA e placebo em qualquer momento. Na análise atualizada, a incidência de eventos cardiovasculares (incluindo eventos cerebrovasculares e tromboembólicos) durante o tratamento com FEMARA *versus* placebo até migração foi 9,8% vs. 7,8%, uma diferença estatisticamente significativa.

Entre os termos pré-impessos verificados durante o estudo, os eventos mais frequentemente relatadas foram: ataque isquêmico transitório/acidente vascular encefálico (letrozol, 1,5%; placebo até migração, 0,8%); surgimento ou piora de angina (letrozol, 1,4%; placebo até migração, 1,0%); infarto do miocárdio (letrozol, 1,0%; placebo até migração, 0,7%); eventos tromboembólicos (letrozol, 0,9%; placebo até migração, 0,3%). A frequência relatada de eventos tromboembólicos, bem como de ataques isquêmicos transitórios/acidente vascular encefálico foi significativamente maior para FEMARA do que para placebo até a migração. A interpretação dos resultados de segurança deve considerar que houve desequilíbrio na duração mediana do tratamento com letrozol (60 meses) comparado com placebo (37 meses) devido a migração de placebo para FEMARA que ocorreu em aproximadamente 60% das pacientes.

#### 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 do seguimento mediano de 32 meses

	<b>FEMARA</b>	<b>tamoxifeno</b>	<b>P</b>
Tempo para progressão (mediana)	9,4 meses	6,0 meses	< 0,0001
Resposta tumoral objetiva global (taxa)	32%	21%	0,0002
Duração da resposta tumoral objetiva global (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

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

Tabela 6 - *Status* do receptor

	<b>FEMARA</b>	<b>tamoxifeno</b>	<b>P</b>
<b>Status do Receptor</b>			
<b>RE e/ou RPg+:</b>			
Tempo para progressão (mediana)	9,4 meses	6,0 meses	< 0,0001
Resposta tumoral objetiva global (taxa)	33%	22%	0,0019
<b>Não conhecido/negativo:</b>			
Tempo para progressão (mediana)	9,2 meses	6,0 meses	0,0402
Resposta tumoral objetiva global (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 sítio dominante da doença

Sítios dominantes da doença	FEMARA n = 453	tamoxifeno n = 454	P
<b>Tecidos moles:</b>	<b>n = 113</b>	<b>n = 115</b>	
Tempo para progressão (mediana)	12,1 meses	6,4 meses	0,0456
Resposta tumoral objetiva global	50%	34%	0,0171
<b>Ossos:</b>	<b>n = 145</b>	<b>n = 131</b>	
Tempo para progressão (mediana)	9,5 meses	6,2 meses	0,0262
Resposta tumoral objetiva global	23%	15%	0,0891
<b>Vísceras:</b>	<b>n = 195</b>	<b>n = 208</b>	
Tempo para progressão (mediana)	8,3 meses	4,6 meses	0,0005
Resposta tumoral objetiva global	28%	17%	0,0095
<b>Metástases hepáticas:</b>	<b>n = 60</b>	<b>n = 55</b>	
Tempo para progressão (mediana)	3,8 meses	3,0 meses	0,0232
Resposta tumoral objetiva global	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 hepáticas" é um subgrupo de pacientes com sítio dominante da doença nas vísceras.

O desenho do estudo clínico permitiu que as pacientes migrassem, mediante progressão da doença, para outra terapia ou fossem retiradas do estudo. Aproximadamente 50% das pacientes migraram para o braço oposto de tratamento e esta migração foi completada virtualmente aos 36 meses. O tempo mediano 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 significativamente maior de pacientes com FEMARA estavam vivas em comparação às pacientes com tamoxifeno, durante os primeiros 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 pela covariável “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	tamoxifen o n = 83	P	FEMARA n = 369	tamoxifen o n = 371	P
Tempo para progressão (mediana)	8,9 meses	5,9 meses	0,0033	9,5 meses	6,0 meses	0,0003
Resposta tumoral objetiva global	26%	8%	0,0038	33%	24%	0,0039
Benefício Clínico	46%	31%	0,0464	51%	40%	0,0026
	<b>n = 86</b>	<b>n = 83</b>		<b>n = 372</b>	<b>n = 375</b>	
Sobrevida global (mediana) incluindo migração	28 meses	30 meses	0,6558	34 meses	30 meses	0,3756
	<b>n = 45</b>	<b>n = 43</b>		<b>n = 174</b>	<b>n = 186</b>	
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 de tratamento oposto, 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 significativas foram observadas em favor do FEMARA 2,5 mg quando comparado ao acetato de megestrol em relação à taxa de resposta tumoral objetiva global (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 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 objetiva 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 ( $P < 0,001$ ) dada a mais conservadora avaliação de resposta. Esta resposta foi refletida em um número maior, estatisticamente significativo, de pacientes no grupo que recebeu FEMARA que se tornaram elegíveis e foram submetidas à 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  $t_{m\acute{a}x}$ : 1 hora em jejum *versus* 2 horas após alimentação; e média  $C_{m\acute{a}x}$ :  $129 \pm 20,3$  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, administrados 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.

Em um estudo com ratos juvenis, 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.

Investigações tanto *in vivo* quanto *in vitro* para determinação do potencial mutagênico do FEMARA, não revelaram qualquer indicação de genotoxicidade.

Em um estudo de carcinogenicidade em ratos de 104 semanas, não se observou tumores relacionados 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 em ratas prenhas resultou em um leve aumento na incidência de malformação fetal. Entretanto, não foi possível mostrar se essas malformações foram uma consequência indireta das propriedades farmacológicas (inibição da biossíntese de estrógeno) do FEMARA ou um efeito direto do mesmo (Veja "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.

### **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.

### **Contraindicações**

*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, é recomendado um monitoramento global da saúde óssea durante o tratamento (veja “Reações adversas” e “Farmacodinâmica”).*

#### ***Gravidez e lactação***

##### ***Gravidez***

*FEMARA está contraindicado durante a gravidez (enquadra-se na categoria X de risco na gravidez) (Veja “Contraindicações” 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 contraindicado durante a lactação (Veja “Contraindicações”).*

### ***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 coadministração 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 no contexto de adjuvância ou doença metastática, 75% das pacientes em adjuvância (tanto para o braço de Femara quanto tamoxifeno com uma duração mediana de tratamento de 60 meses), e aproximadamente 80% dos pacientes em adjuvância estendida (tanto para o braço de Femara quanto tamoxifeno, numa duração mediana de tratamento de 60 meses) apresentaram reações adversas. 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 frequentes 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 no sistema nervoso**

Comuns: dor de cabeça, tontura

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

**Desordens oculares**

Incomuns: catarata, irritação ocular, visão embaçada

**Desordens cardíacas**

Incomuns: palpitações, taquicardia

**Desordens vasculares**

Incomuns: tromboflebite (3), hipertensão, isquemia cardíaca (7) (8)

Raras: embolia pulmonar, trombose arterial, isquemia vascular cerebral

**Desordens respiratória, torácica e mediastinais**

Incomum: dispneia, 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, erupção cutânea (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

(1) Incluindo nervosismo e irritação

(2) Incluindo parestesia e hipoestesia

(3) Incluindo tromboflebitides superficial e profunda

(4) Incluindo erupção cutânea eritematosa, maculopapular, psoríase e erupção cutânea (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 (2,1% vs. 3,6%), angina pectoris (1,1% vs. 1,0%), infarto do miocárdio (1,0% vs. 0,5%) e falência cardíaca (0,8% vs. 0,5%) (veja "Farmacodinâmica, Tratamento adjuvante")

(8) No grupo da adjuvância estendida, com uma duração mediana de tratamento de 60 meses para letrozol e 37 meses para placebo, as seguintes reações adversas (ADRs) foram relatadas para FEMARA e placebo (excluindo todas as migrações para FEMARA) respectivamente: surgimento ou piora da angina (1,4% vs. 1,0%); angina necessitando cirurgia (0,8% vs. 0,6%); infarto do miocárdio (1,0% vs. 0,7%); evento tromboembólico (0,9% vs. 0,3%); acidente vascular encefálico/AIT (ataque isquêmico transitório) (1,5% vs. 0,8%) (veja “Farmacodinâmica, Tratamento adjuvante estendido”).

### **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  $\geq$  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 27.07.2009*

2009-PSB/GLC-0211-s