

SABINE

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos Revestidos
2,5 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SABINE

letrozol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Sabine contém:

letrozol.....2,5 mg

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

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para:

- 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 (CFEM345 0019)**

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. letrozol por 5 anos; C. tamoxifeno por 2 anos seguido de letrozol por 3 anos; D. letrozol 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 baseado em dados dos braços da monoterapia (braços A e B) e em dados dos braços de cruzamento (C e D) em uma duração mediana de tratamento de 24 meses e uma mediana de seguimento de 26 meses e a uma duração mediana do tratamento de 32 meses e um seguimento mediano de 60 meses.

As taxas de SLD de 5 anos foram 84% para letrozol 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 mediano de 26 meses			Acompanhamento mediano de 60 meses		
	letrozol N=4003	tamoxifeno N=4007	TR ¹ (95% IC) p	letrozol N=4003	tamoxifeno N=4007	TR ¹ (95% IC) p
Sobrevida livre de doença ² – eventos	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	585	664	0,86 (0,77; 0,96)

Sobrevida global ³			0,003			0,008
	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

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

³ Número de óbitos

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

A Análise de Braços de Monoterapia a longo prazo atualizada sobre a eficácia da monoterapia com letrozol em comparação com a monoterapia com tamoxifeno (duração mediana 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 mediano de 96 meses (população ITT)

	letrozol N=2463	tamoxifeno N=2459	Taxa de Risco ¹ (95% IC)	Valor P
Eventos de sobrevida livre de doença ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tempo de metástase à distância	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Sobrevida global ³	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Análise censurada de SLD ⁴	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Análise censurada de SG ⁴	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 Número de óbitos

⁴ Observações no braço censurado de tamoxifeno na data de mudança seletiva para o letrozol após a abertura do mascaramento do braço de tamoxifeno

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)

	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	tamoxifeno ²
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

As tabelas 5 e 6 a seguir fornecem informações sobre diferenças significativas na monoterapia com letrozol versus tamoxifeno e na terapia de tratamento sequencial letrozol-tamoxifeno:

Tabela 5 - Monoterapia adjuvante de letrozol versus monoterapia de tamoxifeno – reações adversas com diferenças significativas

	letrozol N=2448		tamoxifeno N=2447	
	Durante o tratamento (mediana 5 anos)	Qualquer momento após randomização (mediana 96 meses)	Durante o tratamento (mediana 5 anos)	Qualquer momento após randomização (mediana 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 mediana 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 letrozol – reações adversas com diferenças significativas

	Monoterapia com letrozol 5 anos N=1535	letrozol ->tamoxifeno 2 anos + 3 anos N=1527	tamoxifeno->letrozol 2 anos + 3 anos 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 Vaginal	6,3%	9,6%**	12,7%**

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

• **Estudo CFEM345D2407**

Estudo D2407 foi um estudo aberto, randomizado, multicêntrico, de segurança pós autorização desenhado para comparar os efeitos do tratamento adjuvante com letrozol e tamoxifeno sobre a densidade mineral óssea (DMO) e perfil lipídico sérico. Em total, 263 pacientes foram atribuídos ao letrozol durante 5 anos (133 mulheres em pós menopausa) ou ao tamoxifeno por 2 anos seguidos por letrozol, durante 3 anos (130 pacientes). Todas as avaliações de DMO e lipídios séricos foram conduzidas sob tratamento cego em laboratórios centrais especializados. A análise primária de DMO e lipídios séricos ocorreu em 2 anos.

Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em 2 anos no desfecho primário. ADMO de coluna lombar (L2-L4) apresentou uma redução mediana de 4,1% no braço letrozol em comparação com o braço tamoxifeno que apresentou um aumento mediano de 0,3%. Os resultados para a DMO total do quadril foram similares àqueles para a coluna lombar, mas menos pronunciados. Nenhuma paciente com a DMO normal no início do estudo tornou-se osteoporótica durante 5 anos de tratamento. Apenas 1 paciente com osteopenia no exame de base (T escore de 1,9) desenvolveu osteoporose durante o período de tratamento (avaliação por revisão central).

Apesar das diferenças de tratamento ao final de 5 anos terem sido atenuadas de tal modo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos nas alterações de DMO gerais clinicamente relevantes definidas no protocolo, permaneceram diferenças substanciais nos efeitos dos dois tratamentos na DMO e eventos no esqueleto. Em pacientes com um T-escore normal no exame de base, significativamente mais pacientes no braço de 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 estava comprometido, por exemplo, pacientes com baixo T-escore no exame de base da DMO, e os pacientes com histórico de fraturas.

Os níveis de colesterol total (em jejum) diminuíram uma mediana de 16% no braço tamoxifeno aos 6 meses, e permaneceram assim durante a terapia com tamoxifeno. No braço de letrozol, os níveis de colesterol total foram relativamente estáveis ao longo do tratamento. Os níveis de colesterol LDL diminuíram no braço de tamoxifeno, mas permaneceram estáveis no braço de letrozol. Consequentemente, houve diferença estatisticamente significativa a favor do tamoxifeno no colesterol total, colesterol LDL e HDL: a taxa de LDL durante os primeiros 2 anos de estudo. Não houve diferença significativa entre os tratamentos em triglicerídeos.

• **Estudo FACE (CFEM345D2411)**

CFEM345D2411, Avaliação clínica de tamoxifeno vs anastrozol (FACE), foi um estudo fase IIIb aberto, randomizado, multicêntrico de letrozol comparado com anastrozol no tratamento adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama receptor de hormônio positivo e com linfonodos positivos. A randomização foi estratificada pelo estado dos linfonodos e estado de HER-2. O conjunto ITT consistiu em 4.136 pacientes no total (2.061 que receberam letrozol e 2.075 que receberam anastrozol). O conjunto de segurança consistiu em 4.111 pacientes (2.049 que receberam letrozol e 2.062 que receberam anastrozol).

A exposição mediana ao tratamento do estudo foi de 60 meses (5 anos como planejado). O seguimento mediano foi de aproximadamente 65 meses. A descontinuação do tratamento antes dos 5 anos ocorreu em 36,1% dos pacientes no braço letrozol e 38,1% no braço anastrozol.

O objetivo primário foi comparar a taxa de sobrevida livre de doença (SLD); o estudo foi uma emenda de um estudo baseado em evento para um estudo baseado em tempo devido à baixa taxa de eventos SLD e, portanto, o poder estatístico para detectar pequenas diferenças no SLD entre os braços de tratamento foi baixo. Os parâmetros de eficácia secundários foram SG, tempo para desenvolvimento de metástase a distância, tempo para desenvolvimento de câncer de mama contralateral e SLD à distância. Não foram observadas diferenças significativas em qualquer parâmetro de eficácia. Houve uma estimativa de 7% de redução do risco de recorrência a favor de letrozol (HR 0,93; 95% CI 0,80, 1,07, PI=0,31). SG não difere significativamente. No braço de letrozol, ocorreram 11,4% de mortes, comparado com 11,7% no braço de anastrozol.

Tratamento adjuvante estendido

• **Estudo MA-17 (CFEM345MA17)**

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 letrozol 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 letrozol 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: (letrozol 51 óbitos; placebo 62; TR 0,82; 95% IC 0,56; 1,19).

Consequentemente, após primeira análise interina o estudo foi descontinuado e continuou em uma forma de modo aberto; os pacientes do braço placebo foram autorizados a mudar para o letrozol para até 5 anos. Os pacientes que optaram por não mudar, foram seguidos apenas por observação. Mais de 60% dos pacientes elegíveis (livre de doença na desocultação) optou por mudar para letrozol. A análise final incluiu 1.551 mulheres que mudaram de placebo para letrozol em uma mediana de 31 meses (faixa de 12 a 106 meses) após a conclusão da terapia adjuvante de tamoxifeno.

Duração mediana de letrozol após a 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 letrozol.

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 uma mediana de 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 sobrevivida 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 letrozol comparado com o placebo. A única diferença estatisticamente significativa ocorreu em 2 anos e estava na DMO total do quadril (redução mediana de letrozol de 3,8% vs redução mediana do placebo de 2,0%).

No subestudo lipídico 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 letrozol 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 significante em favor do placebo.

- **Estudo MA-17R (CFEM345MA17E1)**

CFEM345MA17E1 (MA-17R) foi um estudo duplo cego, randomizado, conduzido e patrocinado pelo Grupo de Ensaios Clínicos (CTG) do Instituto Nacional de Câncer do Canadá (NCIC) nos Estados Unidos e Canadá, comparando letrozol com placebo em mulheres com câncer de mama precoce, completando 5 anos de terapia adjuvante com inibidor da aromatase (IA) como terapia inicial ou após tamoxifeno (incluindo mulheres que tenha participado do estudo MA-17).

A randomização foi estratificada de acordo com o estado dos linfonodos, antes de receber a quimioterapia adjuvante, o intervalo entre a última dose de terapia IA e randomização e a duração da terapia anterior com tamoxifeno. No total, 1.918 mulheres em pós-menopausa foram incluídas (959 mulheres em cada braço de tratamento).

A idade mediana das pacientes no momento da inclusão foi de 65 anos. O primeiro diagnóstico de câncer ocorreu em uma mediana de 10,6 anos antes da inclusão. Tamoxifeno foi recebido por uma mediana de 5 anos antes da inclusão no estudo e a terapia anterior com IA foi recebida por uma duração mediana de 5 anos. A duração mediana do tratamento do estudo foi 5 anos e a mediana de seguimento foi de 6,3 anos.

O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivida livre de doença (SLD), ou seja, câncer de mama recorrente ou câncer de mama contralateral, mas não incluindo óbitos.

Sobre uma mediana de seguimento de 6,3 anos, 67 eventos SLD ocorreram no braço de letrozol, 98 no braço placebo (HR 0,66; 95% CI 0,48, 0,91, P=0,01). O risco de câncer de mama contralateral foi reduzido significativamente com letrozol comparado com placebo (HR 0,42; 95% CI 0,22, 0,81; P=0,007). A sobrevivida global não foi significativamente diferente (HR 0,97; 95% CI 0,73, 1,28; P=0,83).

Tratamento neoadjuvante

- **Estudo CFEM345E P024**

Um estudo duplo-cego (P024) foi realizado em 337 pacientes com câncer de mama na pós-menopausa aleatoriamente alocadas para letrozol 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 letrozol versus 36% para o braço tamoxifeno (P <0,001). Este achado foi consistentemente confirmado por ultrassom (letrozol 35% vs tamoxifeno 25%, P = 0,04) e mamografia (letrozol 34% vs tamoxifeno 16%, P <0,001). No total, 45% das pacientes no grupo letrozol 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 letrozol e 17% das pacientes tratadas com tamoxifeno tiveram a progressão da doença em avaliação clínica.

Tratamento de primeira linha

- **Estudo CFEM345C P025**

Um estudo duplo-cego controlado foi realizado comparando 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	letrozol N=453	tamoxifeno N=454
Tempo para progressão	Mediana	9,4 meses	6,0 meses
	(95% IC por mediana)	(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 mediano de progressão foi de 12,1 meses para letrozol e 6,4 meses para o tamoxifeno em pacientes com doença somente do tecido mole e mediano de 8,3 meses para letrozol 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 mediano de cruzamento do estudo foi de 17 meses (letrozol para tamoxifeno) e 13 meses (tamoxifeno para letrozol).

O tratamento com letrozol no tratamento de primeira linha de câncer de mama avançado resultou em uma mediana 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 letrozol 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 de mama avançado, previamente tratadas com antiestrogênios.

- **Estudo AR/BC2**

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 e o tempo de progressão não foram significativamente diferentes entre os dois braços ($P = 0,2$ e $P = 0,07$, respectivamente).

- **Estudo AR/BC3**

O letrozol 2,5 mg foi estatisticamente superior à aminoglutetimida 250mg, duas vezes ao dia, para o tempo de progressão ($P = 0,008$), tempo para falha do tratamento ($P = 0,003$) e sobrevida global ($P = 0,002$). Neste estudo, a taxa de resposta não teve diferença significativa entre letrozol 2,5mg e aminoglutetimida ($P=0,06$).

- **Estudo FEM-INT-01**

O estudo FEM-INT-01 foi um grande estudo fase IIIb/IV, randomizado, multicêntrico, aberto de letrozol 2,5mg uma vez ao dia versus anastrozol 1mg por dia. A mediana TPP (tempo para progressão), o desfecho primário do estudo, não foi significativamente diferente nos dois grupos de tratamento (aproximadamente 6 meses). Letrozol foi significativamente mais eficaz do que anastrozol na taxa de resposta objetiva (19% vs 12%, $P=0,013$).

Câncer de mama masculino

Utilização de letrozol em homens com câncer de 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).
17. 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Clinical studies. 06 Dez 16. [87] (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 sadias 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 as 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 sadias 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_{máx}: 1 hora em jejum versus 2 horas após alimentação; e média C_{máx}: 129 ± 20,3 nmol/l em jejum versus 98,7 ± 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 letrozol 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 ¹⁴C, 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 ± 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 (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 ¹⁴C em voluntárias sadias na pós-menopausa, 88,2 ± 7,6% da radioatividade foi recuperada na urina e 3,8 ± 0,9% nas fezes. No mínimo, 75% da radioatividade recuperada na urina em até 216 horas (84,7 ± 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 a de 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 (C_{min}). 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 (CLCr ≥ 10 ml/min). Há pouca informação disponível em pacientes com insuficiência grave da função renal (CLCr <10 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.

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, lactação e potencial reprodutivo (homens e mulheres)”).

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, lactação e potencial reprodutivo (homens e mulheres)” 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

O letrozol não foi investigado em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina < 10 ml/min. Deve-se considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para tais pacientes antes da administração de letrozol.

Insuficiência hepática

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

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática cuja frequência de monitorização fica à critério do profissional de saúde, de acordo com a necessidade individual de cada paciente.

Efeitos ósseos

Osteoporose e/ou fraturas ósseas foram reportadas com uso de letrozol. 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 folicular estimulante (FSH) e/ou estradiol devem ser medidos antes de se iniciar o tratamento com letrozol. Somente mulheres no estado endócrino pós-menopausa confirmado devem receber letrozol.

Fertilidade

A ação farmacológica do letrozol é reduzir a produção de estrógeno através da inibição da aromatase. Em mulheres na pré-menopausa, a inibição da síntese de estrógeno 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 Sabine com tamoxifeno, outros antiestrógenos ou terapias contendo estrógenos 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 letrozol e sonolência tem sido reportada incomumente, é recomendada cautela na condução de veículos e/ou operação de máquinas.

Gravidez, lactação e potencial reprodutivo (homens e mulheres)

- **Gravidez**

Resumo de risco.

Sabine é contraindicado em mulheres grávidas (vide “Contraindicações”). Sabine pode causar dano fetal quando administrado em uma mulher grávida. A paciente deve ser informada do risco potencial ao feto, caso Sabine seja utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante a utilização deste medicamento.

Não existem estudos clínicos conduzidos em mulheres grávidas com letrozol. Entretanto, existem relatos pós-comercialização de abortos espontâneos e anomalias congênitas em recém-nascidos de mães que tomaram letrozol (vide “Advertências e precauções”) durante a gestação. Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos demonstraram embriotoxicidade e fetotoxicidade induzida por letrozol bem como teratogenicidade. Letrozol causou efeitos adversos na gestação, incluindo má formação congênita em ratos e coelhos em doses muito menores do que a dose diária máxima recomendada para humanos (DMRH) numa base de mg/m². Os efeitos observados incluíram maior perda pós-implantação da gravidez e reabsorção, menos fetos vivos e má formação fetal que afetam o sistema renal e esquelético.

Casos isolados de defeitos congênitos (fusão labial, genitália ambígua) foram relatados em bebês nascidos de mulheres expostas ao uso *off label* (tratamento de infertilidade, indução de ovulação) de letrozol durante a gestação.

Dados em animais

Nos estudos de desenvolvimento embrio fetal, ratas grávidas receberam doses orais de letrozol de até 0,03mg/kg/dia durante o período de organogênese. Estudos de reprodução em ratos mostraram embriotoxicidade e fetotoxicidade em doses de letrozol $\geq 0,003$ mg/kg/ durante a organogênese que é igual ou superior a 1/100 do DMRH (base mg/m²). Os efeitos embrio e fetotóxicos observados em doses $\geq 0,003$ mg/kg incluíram mortalidade intrauterina, aumento de reabsorção, aumento de perda pós-implantação, diminuição do número de fetos vivos e anomalias fetais, incluindo encurtamento da papila renal, dilatação do ureter, edema e variações esqueléticas. Doses de letrozol de 0,03 mg/kg, que é 1/10 do DMRH (base mg/m²), foram teratogênicas e causaram cabeça abobadada e fusão vertebral cervical/central em fetos.

No estudo de desenvolvimento embrio fetal em coelhas grávidas, a administração oral de letrozol foi associado a sinais de embriotoxicidade e fetotoxicidade em doses $\geq 0,006$ mg/kg/dia, como indicado pelo aumento de reabsorção, aumento de perda pós-implantação e diminuição do número de fetos vivos. Não houve evidência de teratogenicidade.

- **Lactação**

Resumo de risco

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

Não se sabe se letrozol é excretado no leite humano. Não há dados sobre os efeitos de letrozol sobre a criança amamentada ou na produção de leite. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e, devido ao potencial de reações adversas em lactentes de letrozol, a mulher que esteja amamentando deve ser informada sobre os riscos potenciais para a criança. Os benefícios de desenvolvimento e saúde do aleitamento devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para letrozol e quaisquer potenciais efeitos adversos de letrozol sobre a criança amamentada ou da condição materna subjacente.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Dados em animais

A exposição de ratos lactentes ao letrozol foi associado a um desempenho reprodutivo prejudicado da prole masculina com uma dose de letrozol tão baixa quanto 0,003 mg/kg/dia. Não houve efeitos sobre o desempenho reprodutivo da prole feminina.

- **Potencial reprodutivo (homens e mulheres)**

Contraceção

O médico precisa discutir com a paciente sobre a necessidade do uso de um método de contraceção adequado para mulheres que tenham potencial de engravidar, incluindo mulheres que estejam na perimenopausa ou aquelas que iniciaram recentemente a pós-menopausa, até que este estado de pós-menopausa esteja totalmente estabelecido.

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas de que os dados humanos e os estudos em animais demonstraram que letrozol é prejudicial ao feto em desenvolvimento. As mulheres sexualmente ativas de potencial reprodutivo devem utilizar contraceção eficaz (método que resultem em taxas de gravidez menores que 1%) ao utilizar Sabine durante o tratamento e por 20 dias (5x T½) após interromperem o tratamento com Sabine.

Infertilidade

Estudos de fertilidade em ratos mostraram que letrozol tem efeitos adversos na fertilidade masculina e feminina em doses relevantes para o homem. A exposição de letrozol em ratos lactentes foi associado a um desempenho reprodutivo prejudicado da prole masculina com uma dose de letrozol tão baixa quanto 0,003 mg/kg/dia. Não houve efeitos sobre o desenvolvimento reprodutivo da prole feminina.

Num estudo de ratos jovens, a fertilidade diminuída em todas as doses (menor dose de 0,003 g/kg/dia) 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. Com base nos estudos em animais, letrozol pode prejudicar a fertilidade em machos de potencial reprodutivo.

Este medicamento pode causar doping.

Atenção: Contém lactose monoidratada (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Fármacos que podem diminuir as concentrações séricas de letrozol

Os indutores das atividades da CYP3A4 podem aumentar o metabolismo do letrozol e, assim, diminuir a concentração plasmática do letrozol. A administração concomitante de medicamentos que induzem a CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e erva-de-são-joão) pode reduzir a exposição ao

letrozol. Portanto, é recomendado precaução em pacientes para os quais os indutores fortes de CYP3A4 são administrados. Nenhum medicamento indutor é conhecido para CYP2A6.

A coadministração de letrozol (2,5mg) 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 letrozol e nem a ocorrência de reações adversas aumentam se letrozol for administrado imediatamente após o tamoxifeno. O mecanismo desta interação é desconhecido.

Fármacos que podem ter suas concentrações séricas sistêmicas alteradas pelo letrozol

In vitro, o letrozol inibe as isoenzimas do citocromo P450 CYP2A6 e, moderadamente, CYP2C19, mas a relevância clínica é desconhecida. Portanto, precaução é indicada quando da administração de letrozol concomitantemente com medicamentos cuja eliminação depende principalmente de CYP2C19 e cujo índice terapêutico é estreito (por exemplo, fenitoína, 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 usados como co-medicação em população-alvo do letrozol)) indicaram que a coadministração de letrozol com esses medicamentos não resultam em interações medicamentosas clinicamente significativas.

Uma revisão na base de dados de ensaios clínicos indicou nenhuma evidência de outras interações clinicamente relevantes com outros medicamentos comumente prescritos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C).

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua 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.

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos brancos, redondos, biconvexos, impressos com “ZF5” em um dos lados e planos do outro.

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

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

Dose perdida

A dose perdida deve ser tomada assim que o paciente se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora da dose seguinte, a dose perdida deve ser ignorada, e o paciente deve voltar ao seu esquema posológico regular. As doses não devem ser

dobradas, pois com doses diárias acima da dose recomendada de 2,5 mg, foi observado excesso de proporcionalidade da exposição sistêmica (vide “Propriedades farmacológicas”).

Posologia

População alvo geral

- Adultos

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

População especial

- Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose de Sabine 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 Sabine 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”).

- Pacientes pediátricos

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

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O letrozol foi bem tolerado de forma geral em todos os estudos, tanto em primeira linha como em segunda linha no tratamento do câncer de mama avançado, bem como no tratamento adjuvante de câncer de mama inicial e no tratamento adjuvante estendido em mulheres que receberam terapia adjuvante prévia padrão com tamoxifeno. Aproximadamente um terço das pacientes tratadas com letrozol nos cenários metastático e neoadjuvante, aproximadamente 81% das pacientes no cenário adjuvante (tanto para os braços de letrozol e tamoxifeno), 87-88% dos pacientes nos braços de tratamento sequenciais, com uma duração mediana de tratamento de 60 meses, e aproximadamente 80% das pacientes no cenário adjuvante estendido (tanto para os braços de letrozol e placebo, numa duração mediana de tratamento de 60 meses) apresentaram reações adversas. Geralmente, as reações adversas observadas são de natureza leve a moderada, sendo que muitas estão associadas à privação de 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 letrozol.

Tabela 9- Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos e de experiência pós comercialização com letrozol

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 se estimadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 9 – Reações adversas ao medicamento

<p>Infecções e infestações Incomum: infecção do trato urinário</p> <p>Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos) Incomum: dor tumoral¹</p> <p>Distúrbios nos sistemas sanguíneo e linfático Incomum: leucopenia</p> <p>Distúrbios no sistema imunológico Desconhecida: reação anafilática</p> <p>Distúrbios metabólicos e nutricionais Muito comum: hipercolesterolemia Comuns: diminuição do apetite, aumento do apetite</p> <p>Distúrbios psiquiátricos Comum: depressão Incomuns: ansiedade (incluindo nervosismo), irritabilidade</p> <p>Distúrbios no sistema nervoso Comuns: dor de cabeça, tontura, vertigem Incomuns: sonolência, insônia, alterações de memória, disestesia (incluindo parestesia, hipoestesia), disgeusia, acidente cerebrovascular, síndrome do túnel do carpo</p> <p>Distúrbios oculares Incomuns: catarata, irritação ocular, visão embaçada</p> <p>Distúrbios cardíacos Comum: palpitações Incomuns: taquicardia, eventos isquêmicos cardíacos (incluindo nova angina ou agravamento de angina, angina exigindo cirurgia, infarto do miocárdio e isquemia do miocárdio)</p> <p>Distúrbios vasculares Muito comum: onda de calor Comum: hipertensão Incomum: tromboflebite (incluindo tromboflebite venosa superficial e profunda) Raras: embolia pulmonar, trombose arterial, infarto cerebral</p> <p>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Incomuns: dispneia, tosse</p> <p>Distúrbios gastrintestinais Comuns: náusea, vômito, dispepsia, constipação, diarreia, dor abdominal</p>
--

Incomuns: estomatite, boca seca

Distúrbios hepatobiliares

Incomuns: aumento das enzimas hepáticas, hiperbilirrubina, icterícia

Muito rara: hepatite

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

Muito comum: hiperhidrose

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 musculoesquelético e dos tecidos conjuntivos

Muito comum: artralgia

Comuns: mialgia, dor óssea, osteoporose, fraturas ósseas, artrite, dores nas costas

Desconhecida: dedo em gatilho

Distúrbios urinários e renais

Incomum: polaciúria

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas

Comum: hemorragia vaginal

Incomuns: descarga vaginal, ressecamento vulvovaginal e dor nas mamas

Distúrbios gerais e condições no local de administração

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

Comum: edema periférico, dor torácica

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

Laboratorial

Comum: aumento de peso

Incomum: diminuição de peso

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento

Comum²: queda³

¹ Reações adversas reportadas somente em presença de metástases

² Frequência determinada com base em dados do estudo FACE

³ Em alguns casos, queda pode ser reportado como uma consequência de outros eventos adversos tais como tontura e vertigem.

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 letrozol e tamoxifeno, respectivamente (duração mediana 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 letrozol (duração mediana do tratamento de 5 anos) e placebo (duração mediana 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 letrozol 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 mediana do tratamento foi 5 anos para letrozol, comparado com 3 anos para o placebo.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Casos isolados de superdose com letrozol foram relatados.

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

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0739

Importado e Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 1º ao 4º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Produzido por:
PLOT N° 417, 419, 420, Sarkhej-Bavla National Highway N° 8 A
Village-Moraiya, Tal-Sanand, Ahmedabad 382 210
Gujarat – Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



0800 701 6900 
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
15/06/2026	-	10452 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p align="center">VP</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>III. DIZERES LEGAIS</p> <p align="center">VPS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>III. DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg
15/06/2023	0611308/23-1	10452 – SIMILAR – Notificação de Alteração de texto de bula – publicação no bulário - RDC 60/12	28/07/2022	4465250/22-0	10507 - SIMILAR - Modificação Pós-Registro - CLONE	22/08/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg
22/11/2021	4616295/21-2	10457 – SIMILAR – Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos 2,5 mg