

Anexo I

Listado de los nombres, de la forma farmacéutica, dosis de los medicamentos, vías de administración, titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein Loew-Weg 17 1020 Vienna Austria	Femara 2,5 mg – Filmtabletten	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Bélgica	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1, 1800 Vilvoorde Belgium	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Bulgaria	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuernberg Germany	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
República Checa	Novartis s.r.o., Gemini, budova B Na Pankráci 1724/129 140 00 Prague 4 Czech Republic	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Denmark	Femar	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Estonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Finlandia	Novartis Finland Oy	Femar	2,5 mg	comprimido recubierto	Oral

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland			con película	
Francia	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil Malmaison Cédex France	Fémara 2.5mg comprimé pelliculé	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Alemania	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg Germany	Femara 2,5mg Filmtabletten	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Grecia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12 km of National Road Athens, Lamia Nº 1, 14451 Metamorphosis, Athens Greece	FEMARA	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Hungría	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43- 47 Hungary	Femara 2,5mg filmlabletta	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Islandia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Denmark	Femar	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara 2.5mg Film-coated Tablets	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Italia	Novartis Europharm Ltd Wimblehurst Road	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	RH12 5 Ab - Horsham (West Sussex) United Kingdom				
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo Finland	Femara 2,5mg apvalkotās tabletes	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo Finland	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg, Germany	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Países Bajos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem The Netherlands	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalén, 0401 Oslo Norway	Femar	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg,	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Germany				
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 , Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Rumanía	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg, Germany	Femara 2.5mg comprimato filmate	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Eslovaquia	Novartis, s.r.o. Gemini, budova B Na Pankráci 1724,/129 14000 Prague 4, Czech Republic	Femara	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg, Germany	Femara 2,5 mg filmsko obložene tablete	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
España	Laboratorios Padró, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, Nº 764 08013 Barcelona Spain	Loxifan 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, Nº 764 08013 Barcelona Spain	Femara 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral
Suecia	Novartis Sverige AB	Femar	2,5 mg	comprimido recubierto	Oral

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
	Kemistvägen 1B, Box 1150, 18311 Täby, Sweden			con película	
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara 2.5mg Tablets	2,5 mg	comprimido recubierto con película	Oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Femara y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Femara contiene letrozol, un inhibidor de la aromatasa que inhibe la conversión de los andrógenos a estrógenos. Femara se aprobó por vez primera en la Unión Europea (UE) en 1996 y se presenta en forma de comprimidos con cubierta pelicular de 2,5 mg. Femara está autorizado en numerosas indicaciones relativas al tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad. Femara se incluyó en la lista de productos para la armonización del resumen de las características del producto (RCP), debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros respecto a la autorización del producto mencionado anteriormente. Por consiguiente se inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 30(2) de la Directiva 2001/83/CE, modificado, con el fin de resolver estas divergencias y así armonizar la información sobre el producto en toda la UE.

Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas

1) Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano invasivo positivo para receptores hormonales.

El CHMP consideró el estudio fundamental para la indicación de tratamiento adyuvante, BIG 1-98, coordinado por el grupo colaborador IBCSG (Grupo Internacional para el Estudio del Cáncer de Mama) y la organización matriz BIG (Grupo Internacional de Mama), que excluía específicamente a los pacientes sin diagnóstico confirmado de cáncer de mama invasivo. Tampoco se han realizado estudios en pacientes con CDIS (carcinoma ductal *in situ*) ni con CLIS (carcinoma lobular *in situ*). El CHMP también observó que la redacción era uniforme con la de la mayoría de los RCP aprobados a nivel nacional.

2) Tratamiento adyuvante prolongado del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido tratamiento adyuvante estándar previo con tamoxifeno durante 5 años.

El CHMP consideró que el término «*hormonodependiente*» estaba justificado ya que letrozol no presenta eficacia en el cáncer de mama negativo para receptores hormonales. El CHMP también consideró que estaba justificada la información sobre la duración del tratamiento con tamoxifeno, basándose en estudios en los que se administró letrozol después de 5 años de tamoxifeno adyuvante. Con respecto a «*invasivo*», no es práctica habitual prescribir inhibidores de la aromatasa a pacientes sin componente invasivo. No se han realizado estudios en el CDIS ni en el CLIS sobre el uso prolongado de inhibidores de la aromatasa como adyuvantes detrás el uso de tamoxifeno y no existen razones que indiquen un mecanismo de acción diferente en el marco de uso prolongado de adyuvante del mecanismo en el marco de uso de adyuvante. Por consiguiente, el CHMP consideró justificado calificar la indicación con «*invasivo*». El CHMP también observó que la redacción era uniforme con la de la mayoría de los RCP aprobados a nivel nacional.

3) Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas.

El CHMP consideró que esta indicación estaba bien establecida y observó que la redacción era uniforme con la de la mayoría de los RCP aprobados a nivel nacional.

4) Cáncer de mama avanzado en mujeres en estado endocrino posmenopáusico natural o inducido

artificialmente tras recaída o progresión de la enfermedad, que previamente hayan sido tratadas con antiestrógenos.

El CHMP consideró que la indicación estaba bien establecida y que está justificado confirmar el estado endocrino posmenopáusico de las mujeres antes de iniciar el tratamiento tanto por razones de eficacia como de seguridad, ya que en los estudios se ha demostrado que las mujeres en estado menopáusico inducido pueden no estar en un estado endocrino posmenopáusico. Por ello, la eficacia era inferior a la óptima y se producían tasas elevadas de síntomas menopáusicos como los sofocos, ya que su estado perimenopáusico era insuficiente para suprimir el bucle de retroalimentación de la síntesis de estrógenos. Además, es esencial evitar el embarazo durante la terapia con letrozol debido al riesgo de toxicidad para el embrión y el feto. El CHMP también observó que la redacción era uniforme en gran medida con la de los RCP aprobados a nivel nacional.

5) Tratamiento neoadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales, negativo para HER-2 cuando la quimioterapia no es adecuada y la intervención quirúrgica inmediata no está indicada.

La indicación para el tratamiento neoadyuvante (preoperatorio) suponía la mayor desviación entre los RCP aprobados a nivel nacional, ya que se había aprobado en algunos Estados miembros en 2001 pero la solicitud se había retirado en otros, principalmente porque el tratamiento endocrino neoadyuvante no era un concepto validado en aquella época y porque todavía no se disponía de los resultados como adyuvante del estudio fundamental. El CHMP revisó todos los datos disponibles y consideró que letrozol ha demostrado una importante superioridad a tamoxifeno en la tasa de respuesta clínica, en la tasa de respuesta en mamografía, en la tasa de respuesta en ecografía de mama y en la tasa de cirugía de conservación de mama (CCM). Por tanto, el CHMP llegó a la conclusión de que los datos actuales, entre los que se incluye la información sobre el seguimiento a largo plazo, eran suficientes para apoyar la indicación para el tratamiento neoadyuvante (preoperatorio) para Femara, en particular con el objetivo de reducir el tamaño de los tumores positivos para receptores hormonales de forma que sea posible practicar una CCM o que permita operar los tumores irreseccables. El CHMP definió la población de pacientes diana como mujeres en estado posmenopáusico establecido y pacientes con tumores positivos para RE, pacientes cuyos tumores son negativos para HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) y pacientes que no pueden tolerar o que rechazan la quimioterapia neoadyuvante, así como pacientes para las que la intervención quirúrgica inmediata no es una opción.

En conclusión, se adoptaron las siguientes indicaciones armonizadas para Femara:

Sección 4.1 - Indicaciones terapéuticas

- *Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano invasivo positivo para receptores hormonales.*
- *Tratamiento adyuvante prolongado del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido tratamiento adyuvante estándar previo con tamoxifeno durante 5 años.*
- *Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas.*
- *Cáncer de mama avanzado en mujeres en estado endocrino posmenopáusico natural o inducido artificialmente tras recaída o progresión de la enfermedad, que previamente hayan sido tratadas con antiestrógenos.*
- *Tratamiento neoadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales, negativo para HER-2 cuando la quimioterapia no es adecuada y la intervención quirúrgica inmediata no está indicada.*

No se ha demostrado la eficacia en pacientes con cáncer de mama negativo para receptores hormonales.»

Sección 4.2 - Posología y forma de administración

El CHMP avaló la dosis diaria de 2,5 mg en adultos, basándose en varios estudios de búsqueda de dosis. Con respecto al uso en ancianos, el CHMP no consideró que fuera necesario ajustar la dosis, basándose en los análisis de eficacia y seguridad realizados en todos los estudios fundamentales con Femara. Con respecto a la duración del tratamiento, el CHMP consideró que en los estudios se demostraba que el tratamiento con Femara debía continuar hasta que la progresión de la enfermedad fuera evidente. Con respecto al tratamiento adyuvante y adyuvante prolongado, en los estudios se demuestran que la eficacia se mantenía durante una mediana de duración de 5 años de tratamiento. Con respecto al tratamiento neoadyuvante, en estudios recientes en los que se investigaba la duración de la terapia se demuestran tasas de respuesta mayores y más pacientes a las que puede practicarse una CCM a los 4-8 meses, con muy poco beneficio incremental posterior y que la duración mínima es de 4-6 meses. Con respecto a los niños, el cáncer de mama invasivo es sumamente infrecuente en niños y adolescentes, pero se han documentado casos. En ausencia de ensayos clínicos, el CHMP, por lo tanto, llegó a la conclusión de que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Femara en esta población. Con respecto a la insuficiencia renal, el CHMP consideró el informe disponible sobre farmacocinética y observó que el letrozol se elimina principalmente por metabolismo hepático y que el aclaramiento renal documentado es inferior al 5%. El CHMP observó que, aunque cabe esperar que la eliminación de los metabolitos sea más lenta en los pacientes con insuficiencia renal, los datos disponibles demuestran que ello no afectaba al perfil de seguridad ni alteraba la farmacocinética en las pacientes con insuficiencia renal grave. El CHMP llegó a la conclusión de que no era necesario establecer advertencias ni ajustes de dosis específicos para las pacientes con un $\text{AcCr} \geq 10$ ml/min. Con respecto a la insuficiencia hepática, el CHMP observó que en los estudios se ha demostrado que Femara es seguro en la insuficiencia hepática de leve a moderada, pero que es muy limitada la experiencia del uso en pacientes con función hepática gravemente afectada, en pacientes no afectados por cáncer con cirrosis hepática y/o con insuficiencia hepática con Child-Pugh en estadio C. Dado que duplicar la exposición a letrozol no está ligado a problemas de seguridad y dado que debe evitarse una exposición inferior a la óptima porque se ha demostrado que la eficacia es dependiente de la dosis, el CHMP llegó a la conclusión de que no es necesario realizar ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave, pero que debe incluirse una advertencia en la sección 4.4.

Sección 4.3 – Contraindicaciones

Con respecto al estado endocrino premenopáusico, el CHMP observó que, aunque no se han realizado ensayos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de Femara en mujeres premenopáusicas, existen razones de seguridad para no tratar a las mujeres premenopáusicas o incluso a las perimenopáusicas con letrozol. El letrozol inhibe la enzima que participa en la síntesis de estrógenos, necesarios para un desarrollo embrionario y fetal adecuado. Por lo tanto, es previsible que letrozol pueda provocar efectos adversos en el embrión/feto, como han confirmado los estudios en ratas y conejas preñadas. El CHMP llegó a la conclusión de que existen reservas importantes sobre la seguridad que justifican la contraindicación en mujeres premenopáusicas, especialmente en mujeres en estado endocrino premenopáusico.

Con respecto a la insuficiencia hepática, el CHMP consideró que no era adecuado incluir una contraindicación estricta para letrozol, que es un tratamiento potencialmente salvavidas con un perfil de seguridad relativamente benigno. Tampoco se consideró que letrozol tuviera un índice terapéutico estrecho. En lugar de ello, el CHMP incluyó una advertencia en la Sección 4.4 indicando que se carece de datos sobre la seguridad en pacientes con insuficiencia orgánica importante.

Con respecto al uso preoperatorio del letrozol cuando el estado de los receptores es negativo o desconocido, el CHMP consideró que era innecesario incluir una contraindicación ya que esto se explica suficientemente en la Sección 4.4.

El CHMP también aclaró las contraindicaciones en el embarazo y la lactancia, haciendo que la información fuera más visible e incluyó una contraindicación para la hipersensibilidad conocida a letrozol o a cualquiera de los excipientes.

Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales de empleo

El CHMP incorporó una advertencia con respecto al estado endocrino posmenopáusico, ya que en los estudios se ha demostrado una eficacia subóptima y una mayor frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos en mujeres con estado perimenopáusico. Con respecto a la insuficiencia renal, el CHMP observó que es muy limitada la información sobre los pacientes cuyo nivel de aclaramiento de creatinina es inferior a 10 ml/min y, por lo tanto, acordó incluir una precaución para estos pacientes. Con respecto a la insuficiencia hepática, el CHMP observó que no había indicios sobre la seguridad de Femara en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática. Aunque no se justifica incluir una contraindicación en estos pacientes, el CHMP incorporó una precaución.

Con respecto a los efectos sobre el hueso, el CHMP revisó los datos de estudios que demuestran que el uso a largo plazo de Femara se asocia a una tasa de osteoporosis y de fracturas óseas significativamente superior a la de tamoxifeno (en el uso como adyuvante) o placebo (en el uso prolongado como adyuvante). Las mujeres con antecedentes de fracturas y/u osteoporosis presentaron tasas más elevadas de fracturas óseas que las mujeres sin dicho historial, independientemente del tratamiento. El CHMP por consiguiente añadió una frase con respecto a los efectos sobre el hueso asociados al uso de Femara.

Con respecto al cáncer de mama en varones, el CHMP observó la ausencia de ensayos clínicos y de investigación sistemática específica sobre el uso de Femara en el cáncer de mama en varones. El CHMP cambió la frase de la Sección 4.4 a la Sección 5.1. El CHMP además añadió una advertencia de que los estrógenos y/o el tamoxifeno pueden reducir los niveles del letrozol en plasma, reduciendo así su acción farmacológica y que, por consiguiente, debe evitarse la administración concomitante. También se añadió una frase recomendando evitar el uso de Femara en los pacientes con problemas de intolerancia a la galactosa, intolerancia grave a la lactosa o malabsorción de glucosa-galactosa.

Sección 4.5 - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El CHMP revisó el potencial de interacción con numerosas sustancias, por ejemplo la cimetidina y otros agentes anticancerosos, así como el papel que desempeñan CYP2A6 y CYP3A4 en el metabolismo del letrozol. El CHMP consideró que la revisión de las bases de datos clínicos no era adecuada para valorar el riesgo de interacciones ni para valorar los informes sobre la falta de interacción y, por consiguiente, eliminó las referencias a estas revisiones. Finalmente, el CHMP incorporó una frase advirtiendo contra la administración concomitante de Femara con tamoxifeno, con otros antiestrógenos o con estrógenos.

Sección 4.6 - Embarazo y lactancia

El CHMP observó la ausencia de ensayos clínicos adecuados en mujeres embarazadas y que se han documentado casos aislados de defectos congénitos en mujeres embarazadas expuestas a Femara; además, en los estudios con animales se ha demostrado la toxicidad de letrozol en embriones y fetos. El CHMP consideraba además que existen reservas sobre la menor eficacia de letrozol en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas. El CHMP observó también las limitaciones de las herramientas para la prevención del embarazo y, por consiguiente, consideró que debe establecerse completamente un estado posmenopáusico antes de iniciar el tratamiento con Femara y mientras dure este y que no debe emplearse Femara en mujeres cuyo estado posmenopáusico no haya sido establecido completamente.

Otras secciones

Para el resto de las secciones, el CHMP adoptó una redacción armonizada en consonancia con los RCP aprobados a nivel nacional, aunque se realizaron revisiones menores. En particular, para la Sección 4.8 – Reacciones adversas, la redacción se abrevió y condensó sustancialmente. La tabla de reacciones adversas al medicamento se estructuró según las directrices de los RCP y algunas de las reacciones adversas al medicamento se reubicaron para incluirlas en una clase de órganos y sistemas más adecuada. Con respecto a la descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas, el CHMP acordó separar las indicaciones en el marco metastásico, adyuvante y adyuvante prolongado. Para la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, la redacción se

abrevió sustancialmente para centrarse en la información relevante para el profesional prescriptor para las indicaciones aprobadas. También se añadió una frase sobre la ausencia de estudios sobre el uso de Femara en el cáncer de mama en varones.

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

La base para este procedimiento de arbitraje fue la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto. Habiendo considerado los datos presentados por el Titular de la Autorización de Comercialización, los informes de evaluación del ponente y del ponente adjunto y los debates científicos en el seno del Comité, el CHMP dictaminó que la relación riesgo/beneficio de Femara y denominaciones asociadas era favorable.

Considerando que:

- el objetivo del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto
- se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico mantenido en el seno del Comité

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Femara y denominaciones asociadas (ver Anexo I).

Anexo III

Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto

Nota: Esta ficha técnica, etiquetado y prospecto es la versión válida en el momento de la Decisión de la Comisión.

Tras la Decisión de la Comisión, las Autoridades competentes de los Estados miembros en colaboración con el Estado miembro de referencia, actualizarán la información del producto tal y como sea necesario. Por lo tanto, esta ficha técnica, etiquetado y prospecto no representan necesariamente el texto vigente.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

{Denominación (de fantasía)} y denominaciones asociadas (Ver Anexo I) dosis forma farmacéutica [Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

[Para completar a nivel nacional]

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

[Para completar a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano invasivo con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas.
- Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas que hayan recibido con anterioridad una terapia adyuvante estándar con tamoxifeno durante 5 años.
- Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas.
- Cáncer de mama avanzado en mujeres en estado endocrino postmenopáusico natural o provocado artificialmente, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas anteriormente con antiestrógenos.
- Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER-2 negativo y receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la cirugía inmediata.

La eficacia no ha sido demostrada en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Pacientes adultos y de edad avanzada

La dosis recomendada de {Denominación (de fantasía)} es de 2,5 mg una vez al día. No se precisa ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, el tratamiento con {Denominación (de fantasía)} debe continuar hasta que la progresión del tumor sea evidente.

En el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, el tratamiento con {Denominación (de fantasía)} debe continuar durante 5 años o hasta recaída del tumor, lo que ocurra antes.

En el tratamiento adyuvante también se puede considerar una pauta de tratamiento secuencial (letrozol 2 años seguido de tamoxifeno 3 años) (ver secciones 4.4 y 5.1).

En el tratamiento neoadyuvante, el tratamiento con {Denominación (de fantasía)} podría continuarse durante 4 a 8 meses para establecer la reducción óptima del tumor. Si la respuesta no es adecuada, el tratamiento con {Denominación (de fantasía)} se debería interrumpir y programar la cirugía y/o otras

opciones de tratamiento comentadas con el paciente.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de {Denominación (de fantasía)} en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de {Denominación (de fantasía)} en niños y adolescentes hasta 17 años de edad. Se dispone de datos limitados y no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de {Denominación (de fantasía)} en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina ≥ 10 ml/min. No se dispone de suficientes datos sobre casos de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de {Denominación (de fantasía)} en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B). No se dispone de suficientes datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) necesitan una estrecha vigilancia (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

{Denominación (de fantasía)} se debe tomar por vía oral y se puede tomar con o sin comida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estado endocrino premenopáusico
- Embarazo (ver sección 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estado menopáusico

En las pacientes en las que no esté claro el estado menopáusico, se deben evaluar los niveles de hormona luteizante (LH), hormona estimulante del foliculo (FSH) y/o estradiol antes de iniciar el tratamiento con {Denominación (de fantasía)}. Sólo deben recibir tratamiento con {Denominación (de fantasía)} mujeres en estado endocrino postmenopáusico.

Insuficiencia renal

{Denominación (de fantasía)} no se ha investigado en un número suficiente de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min. Se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo para estos pacientes antes de la administración de {Denominación (de fantasía)}.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la exposición sistémica y la semivida terminal fueron aproximadamente el doble de la observada en voluntarios sanos. Estos pacientes se deben mantener bajo una estrecha supervisión (ver sección 5.2).

Efectos óseos

{Denominación (de fantasía)} es un potente agente que disminuye los estrógenos. Las mujeres con antecedentes de osteoporosis y/o fracturas o con un riesgo aumentado de osteoporosis se deben someter a una evaluación formal de la densidad mineral ósea antes de iniciar el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, y controladas durante y después del tratamiento con letrozol. El tratamiento o profilaxis de la osteoporosis se debe iniciar cuando sea apropiado y controlarse cuidadosamente. En el tratamiento adyuvante también se puede considerar una pauta de tratamiento secuencial (letrozol 2 años seguido por tamoxifeno 3 años) dependiendo del perfil de seguridad de la paciente (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

Otras advertencias

Se debe evitar la administración concomitante de {Denominación (de fantasía)} con tamoxifeno, otros antiestrógenos o tratamientos que contienen estrógenos puesto que estas sustancias pueden disminuir la acción farmacológica de letrozol (ver sección 4.5).

Puesto que los comprimidos contienen lactosa, no se recomienda el uso de {Denominación (de fantasía)} en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia grave de lactasa o de malabsorción de glucosa-galactosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo de letrozol está parcialmente mediado vía CYP2A6 y CYP3A4. Cimetidina, un inhibidor débil e inespecífico de los enzimas CYP450, no afectó las concentraciones plasmáticas de letrozol. Se desconoce el efecto de los inhibidores potentes de CYP450.

No existe experiencia clínica hasta la fecha sobre el uso de {Denominación (de fantasía)} en combinación con estrógenos u otros agentes anticancerosos, aparte de tamoxifeno. El tamoxifeno, otros antiestrógenos o terapias que contienen estrógeno pueden disminuir la acción farmacológica de letrozol. Además, se ha demostrado que la administración concomitante de tamoxifeno con letrozol disminuye considerablemente las concentraciones plasmáticas de letrozol. Debe evitarse la administración concomitante de letrozol con tamoxifeno, otros antiestrógenos o con estrógenos.

In vitro, letrozol inhibe los isoenzimas 2A6 del citocromo P450 y, moderadamente, 2C19, pero se desconoce la relevancia clínica. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante letrozol con medicamentos cuya eliminación dependa principalmente de estos isoenzimas y cuyo índice terapéutico sea estrecho (p.ej. fenitoína, clopidrogel).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil

Sólo deben utilizar {Denominación (de fantasía)} mujeres con un estado postmenopáusico claramente establecido (ver sección 4.4). Puesto que existen informes de mujeres que recuperan la función ovárica durante el tratamiento con {Denominación (de fantasía)} a pesar de tener un estado postmenopáusico claro al inicio del tratamiento, el médico debe comentar la necesidad de una anticoncepción adecuada en caso necesario.

Embarazo

La experiencia en humanos en la que han aparecido casos aislados de defectos al nacer (fusión labial, ambigüedad genital), sugiere que {Denominación (de fantasía)} puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

{Denominación (de fantasía)} está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si letrozol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

{Denominación (de fantasía)} está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

La acción farmacológica de letrozol es reducir la producción de estrógenos por inhibición de la aromataasa. En mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos supone aumentos en los niveles de gonadotropina (LH, FSH). Los niveles aumentados de FSH a su vez estimulan el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de {Denominación (de fantasía)} sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puesto que se han observado fatiga y mareo con el uso de {Denominación (de fantasía)} y se ha notificado somnolencia de forma poco frecuente, se recomienda precaución al conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de reacciones adversas para {Denominación (de fantasía)} se basa principalmente en datos recogidos a partir de ensayos clínicos.

Hasta aproximadamente un tercio de las pacientes tratadas con {Denominación (de fantasía)} en la indicación metastásica y aproximadamente un 80% de las pacientes en la indicación adyuvante, así como en la indicación adyuvante de continuación presentaron reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas aparecieron durante las primeras semanas del tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron sofocos, hipercolesterolemia, artralgia, fatiga, aumento de la sudoración y náuseas.

Otras reacciones adversas importantes que pueden aparecer con {Denominación (de fantasía)} son: eventos óseos como osteoporosis y/o fracturas óseas y eventos cardiovasculares (incluyendo eventos cerebrovasculares y tromboembólicos). La categoría de frecuencia de estas reacciones adversas se describe en la Tabla 1.

Listado tabular de reacciones adversas

La frecuencia de reacciones adversas para {Denominación (de fantasía)} se basa principalmente en datos recogidos de los ensayos clínicos.

En los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de {Denominación (de fantasía)} se registraron las reacciones adversas que se listan a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, primero las más frecuentes, utilizando la convención siguiente: muy frecuentes $\geq 10\%$, frecuentes $\geq 1\%$ a $< 10\%$, poco frecuentes $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$, raras $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$, muy raras $< 0,01\%$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Dolor tumoral¹

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipercolesterolemia

Frecuentes: Anorexia, aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión

Poco frecuentes: Ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo

Poco frecuentes: Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia,

	hipoestesia), trastorno del gusto, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	Palpitaciones ¹ , taquicardia, eventos cardiacos isquémicos (incluyendo angina de nueva aparición o bien empeoramiento, angina que requiere cirugía, infarto de miocardio e isquemia miocárdica)
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes:	Sofocos
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes:	Tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis superficial y venosa profunda)
Raras:	Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, dispepsia ¹ , estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, vómitos
Poco frecuentes:	Sequedad de boca, estomatitis ¹
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Aumento de los enzimas hepáticos
Frecuencia no conocida:	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Aumento de la sudoración
Frecuentes:	Alopecia, erupciones (incluyendo erupción eritematosa, maculopapular, psoriaforme y vesicular), sequedad de la piel
Poco frecuentes:	Prurito, urticaria
Frecuencia no conocida:	Angioedema, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia
Frecuentes:	Mialgia, dolor óseo ¹ , osteoporosis, fracturas óseas
Poco frecuentes:	Artritis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Hemorragia vaginal
Frecuencia no conocida:	Pérdidas vaginales, sequedad vaginal, dolor de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga (incluyendo astenia, malestar)
Frecuentes:	Edema periférico
Poco frecuentes:	Edema general, sequedad de mucosas, sed, pirexia
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Aumento de peso
Poco frecuentes:	Pérdida de peso

¹ Reacciones adversas notificadas sólo en la indicación metastásica

Algunas reacciones adversas se han notificado con frecuencias marcadamente diferentes en la indicación de tratamiento adyuvante. Las siguientes tablas aportan información sobre las diferencias significativas en {Denominación (de fantasía)} frente a la monoterapia con tamoxifeno y en el tratamiento secuencial {Denominación (de fantasía)}-tamoxifeno:

Tabla 2 Monoterapia adyuvante de {Denominación (de fantasía)} frente a monoterapia con tamoxifeno– reacciones adversas con diferencias significativas

	{Denominación (de fantasía)}, tasa de incidencia	Tamoxifeno, tasa de incidencia
Fractura ósea	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporosis	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Eventos tromboembólicos	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarto de miocardio	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplasia endometrial/ cáncer de endometrio	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Nota: Duración mediana de tratamiento 60 meses. El periodo de notificación incluye el periodo de tratamiento más 30 días después de finalizar el tratamiento.
Los porcentajes en paréntesis indican las frecuencias de los eventos en cualquier momento tras la aleatorización, incluyendo el periodo de tratamiento post estudio. La mediana de seguimiento fue de 73 meses.

Tabla 3 Tratamiento secuencial frente a monoterapia con {Denominación (de fantasía)} – reacciones adversas con diferencias significativas

	{Denominación (de fantasía)} monoterapia	{Denominación (de fantasía)} → tamoxifeno	Tamoxifeno → {Denominación (de fantasía)}
Fracturas óseas	9,9%	7,6%*	9,6%
Trastornos proliferativos del endometrio	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Sofocos	37,7%	41,7%**	43,9%**
Hemorragia vaginal	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Significativamente menor que con la monoterapia con {Denominación (de fantasía)}
 ** Significativamente mayor que con la monoterapia con {Denominación (de fantasía)}
 Nota : El periodo de notificación es durante el tratamiento o en los 30 días tras la finalización del tratamiento

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas cardiacas

En la indicación adyuvante, además de los datos presentados en la Tabla 2, se notificaron las siguientes reacciones adversas para {Denominación (de fantasía)} y tamoxifeno, respectivamente (con una mediana de duración del tratamiento de 60 meses más 30 días): angina que requiere cirugía (1,0% frente a 1,0%); insuficiencia cardiaca (1,1% frente a 0,6%); hipertensión (5,6% frente a 5,7%); accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (2,1% frente a 1,9%).

En la indicación adyuvante de continuación se notificaron para {Denominación (de fantasía)} (mediana de duración del tratamiento 5 años) y para placebo (mediana de duración del tratamiento 3 años), respectivamente: angina que requiere cirugía (0,8% frente a 0,6%); angina de nueva aparición o empeoramiento (1,4% frente a 1,0%); infarto de miocardio (1,0% frente a 0,7%); evento tromboembólico* (0,9% frente a 0,3%); accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio* (1,5% frente a 0,8%).

Los eventos marcados con * fueron diferentes de forma estadísticamente significativa en los dos brazos de tratamiento.

Reacciones adversas óseas

Para consultar los datos de seguridad ósea de la indicación adyuvante, ver la Tabla 2.

En la indicación adyuvante de continuación, un número significativamente mayor de pacientes

tratados con {Denominación (de fantasía)} presentaron fracturas óseas u osteoporosis (fracturas óseas, 10,4% y osteoporosis, 12,2%) comparado con pacientes en el brazo placebo (5,8% y 6,4%, respectivamente). La mediana de duración de tratamiento fue de 5 años para {Denominación (de fantasía)} frente a 3 años para placebo.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis con {Denominación de fantasía}.

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina. Antagonista hormonal y agentes relacionados: inhibidor de la aromatasas. Código ATC: L02BG04.

Efectos farmacodinámicos

En la terapia endocrina, la eliminación de la estimulación del crecimiento mediada por estrógenos es un requisito previo para la respuesta tumoral en aquellos casos en los que el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos proceden principalmente de la acción del enzima aromatasas, que convierte los andrógenos – principalmente androstenediona y testosterona- en estrona y estradiol. La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido neoplásico puede conseguirse por lo tanto mediante una inhibición específica del enzima aromatasas.

Letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasas. Inhibe el enzima aromatasas por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P450 de la aromatasas, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente.

En mujeres postmenopáusicas sanas, dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg, y 2,5 mg de letrozol suprimen la estrona y estradiol séricos en un 75%, 78% y 78% de los niveles basales, respectivamente. La supresión máxima se alcanzó en 48-78 horas.

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona, y sulfato de estrona en un 75-95% de los niveles basales en todas las pacientes tratadas. Con dosis de 0,5 mg y superiores, muchos de los valores de estrona y de sulfato de estrona están por debajo del límite de detección en los ensayos, lo que indica que se alcanza una mayor supresión estrogénica con estas dosis. La supresión estrogénica se mantuvo durante todo el tratamiento en todas las pacientes.

Letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la aromatasas. No se observó deterioro de la esteroidogénesis adrenal. No se hallaron cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de cortisol, aldosterona, 11-deoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH, ni en la actividad de la renina plasmática, en mujeres postmenopáusicas tratadas con una dosis diaria de entre 0.1 a 5 mg de letrozol. La prueba de estimulación de ACTH realizada después de 6 y 12 semanas de tratamiento con dosis diarias de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg y 5 mg no mostró disminución de la producción de aldosterona o cortisol. Por tanto, no es necesaria una adición suplementaria de glucocorticoides y mineralocorticoides.

No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) en las mujeres postmenopáusicas sanas tratadas con dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol ni en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en pacientes postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 a 5 mg de letrozol, lo que indica que el bloqueo de

la síntesis de estrógenos no produce acumulación de precursores androgénicos. Los niveles plasmáticos de LH y FSH y la función tiroidea evaluada por la captación de TSH, T4 y T3 no se vieron afectados por letrozol.

Tratamiento adyuvante

Ensayo BIG 1-98

El ensayo BIG 1-98 fue un estudio multicéntrico, doble ciego el que se aleatorizaron más de 8000 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo, a uno de los siguientes tratamientos: A. tamoxifeno durante 5 años; B. {Denominación (de fantasía)} durante 5 años; C. tamoxifeno durante 2 años seguido por {Denominación (de fantasía)} durante 3 años; D. {Denominación (de fantasía)} durante 2 años seguido por tamoxifeno durante 3 años.

La variable principal fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE); las variables de eficacia secundarias fueron el tiempo hasta una metástasis a distancia (TMD), supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED), supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad sistémica (SLES), cáncer de mama contralateral invasivo y tiempo hasta la recurrencia del cáncer de mama.

Resultados de eficacia con una mediana de seguimiento de 26 y 60 meses

Los datos en la Tabla 4 reflejan los resultados del Análisis Central Principal (ACP) basados en los datos de los brazos de monoterapia (A y B) y los datos de los dos brazos de cambio de tratamiento (C y D) a una duración mediana de tratamiento de 24 meses y una mediana de seguimiento de 26 meses y una duración mediana de tratamiento de 32 meses y una mediana de seguimiento de 60 meses.

Las tasas de SLE a 5 años fueron 84% para {Denominación (de fantasía)} y 81,4% para tamoxifeno.

Tabla 4 Análisis Central Primario: Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, a una mediana de seguimiento de 26 meses y una mediana de seguimiento de 60 meses (población IT- intención de tratar)

	Análisis Central Primario					
	Mediana seguimiento 26 meses			Mediana seguimiento 60 meses		
	{Denomi nación (de fantasía)} N=4003	Tamoxif eno N=4007	HR ¹ (IC 95%) P	{Denomi nación (de fantasía) } N=4003	Tamoxife no N=4007	HR ¹ (IC 95%) P
Supervivencia libre de enfermedad (primaria) - eventos (definición por protocolo ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Supervivencia global (secundario)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Número de muertes						

HR = Cociente de riesgo; IC = Intervalo de confianza

¹ Test de Logrank, estratificado por opción de aleatorización y uso de quimioterapia (sí/no)

² Eventos de SLE: recurrencia loco-regional, metástasis a distancia, cáncer de mama contralateral invasivo, segundos procesos malignos primarios (no mamarios), muerte por cualquier causa sin un evento previo de cáncer.

Resultados a una mediana de seguimiento de 73 meses (sólo brazos de monoterapia)

En la Tabla 5 se presenta el Análisis de los Brazos de Monoterapia (ABM), actualización a largo plazo de la eficacia de {Denominación (de fantasía)} en monoterapia comparado con monoterapia de tamoxifeno (duración mediana del tratamiento adyuvante: 5 años).

Tabla 5 Análisis de los brazos de monoterapia: Supervivencia libre de enfermedad y

supervivencia global con una mediana de seguimiento de 73 meses (población IT)

	{Denominación (de fantasía)} N=2463	Tamoxifeno N=2459	Hazard Ratio ¹ (IC 95%)	Valor P
Eventos de supervivencia libre de enfermedad (primario) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Tiempo hasta una metástasis a distancia (secundario)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Supervivencia global (secundaria) - muertes	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Análisis censurado de SLE ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Análisis censurado de SG ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Test de Logrank, estratificado por opción de aleatorización y uso de quimioterapia (sí/no)

² Eventos de SLE: recurrencia loco-regional, metástasis a distancia, cáncer de mama contralateral invasivo, segundos procesos malignos primarios (no mamarios), muerte por cualquier causa sin un evento previo de cáncer.

³ Observaciones en el brazo de tamoxifeno en la fecha de cruzar selectivamente a letrozol

Análisis del Tratamiento Secuencial (ATS)

El Análisis de los Tratamientos Secuenciales (ATS) aborda la segunda cuestión principal del BIG 1-98, es decir si la secuenciación de tratamientos de tamoxifeno y letrozol sería superior a la monoterapia. No se observaron diferencias significativas en la SLE, SG, SLES, o SLED del cambio respecto a la monoterapia (Tabla 6).

Tabla 6 Análisis de la supervivencia libre de enfermedad en tratamiento secuencial con letrozol como agente endocrino inicial (población de ATS del cambio)

	N	Número de eventos ¹	Cociente de riesgo ²	(Intervalo de confianza 97.5%)	Modelo Cox Valor P
[Letrozol →]Tamoxifeno	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

1 Definición de protocolo, incluyendo segundos procesos malignos primarios no de mama, tras el cambio / más allá de dos años

2 Ajustado por el uso de quimioterapia

No se observaron diferencias significativas en SLE, SG, SLES, SLED en ninguno de los ATS desde la aleatorización en las comparaciones apareadas (Tabla 7).

Tabla 7 Análisis de Tratamientos Secuenciales desde la aleatorización (ATS-A) de la supervivencia libre de enfermedad (población IT ATS-A)

	Letrozol → Tamoxifeno	Letrozol
Número de pacientes	1540	1546
Número de pacientes con eventos de SLE (definición del protocolo)	236	248
Cociente de riesgo ¹ (IC 99%)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifeno	Tamoxifeno²
Número de pacientes	1540	1548
Número de pacientes con eventos de SLE (definición del protocolo)	236	269
Cociente de riesgo ¹ (IC 99%)	0,87 (0,69; 1,09)	
¹ Ajustado por el uso de quimioterapia (si/no)		
² 624 (40%) pacientes cruzaron selectivamente a letrozol después de la apertura del ciego en el brazo de tamoxifeno en 2005		

Ensayo D2407

El ensayo D2407 es un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, post autorización diseñado como estudio de seguridad para comparar los efectos del tratamiento adyuvante con letrozol y tamoxifeno sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los perfiles lipídicos en el suero. Se asignaron un total de 262 pacientes a letrozol durante 5 años o bien a tamoxifeno durante 2 años seguido de letrozol durante 3 años.

A los 24 meses se observó una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal; la DMO de la columna lumbar (L2-L4) mostró una mediana de disminución de 4,1% para letrozol comparado a una mediana de aumento de 0,3% para tamoxifeno.

Ningún paciente con una DMO normal en el valor basal pasó a ser osteoporótico durante los 2 años de tratamiento y sólo 1 paciente con osteopenia en el punto basal (puntuación de T de -1,9) desarrolló osteoporosis durante el periodo de tratamiento (evaluado por una revisión central).

Los resultados para DMO total de cadera fueron similares a los de la columna lumbar pero menos pronunciados.

No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en la tasa de fracturas – 15% en el brazo de letrozol, 17% en el brazo de tamoxifeno.

Los niveles de colesterol total en el brazo de tamoxifeno disminuyeron en un 16% respecto al valor basal y este descenso se mantuvo en las siguientes visitas hasta los 24 meses. En el brazo de letrozol, los niveles de colesterol totales fueron relativamente estables a lo largo del tiempo, dando una diferencia estadísticamente significativa a favor de tamoxifeno en cada punto de tiempo.

Tratamiento adyuvante de continuación (MA-17)

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (MA-17), realizado en más de 5100 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario con receptor positivo o desconocido, que habían completado el tratamiento adyuvante con tamoxifeno (4,5 a 6 años) fueron aleatorizadas a {Denominación (de fantasía)} o placebo durante 5 años.

La variable primaria fue la supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el evento que aparezca antes: recurrencia loco-regional, metástasis a distancia, o cáncer de mama contralateral.

El primer análisis intermedio planificado a una mediana de seguimiento de unos 28 meses (25% de los pacientes seguidos hasta al menos 38 meses), mostró que {Denominación de fantasía} reducía significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 42% comparado con placebo (HR 0,58; IC95% 0,45, 0,76; $P=0,00003$). El beneficio en favor de letrozol se observó independientemente del estado ganglionar. No se observó una diferencia significativa en la supervivencia global: ({Denominación (de fantasía)} 51 muertes; placebo 62; HR 0,82; IC95% 0,56, 1,19).

En consecuencia, después del primer análisis intermedio se abrió el código de aleatorización y el estudio continuó de forma abierta y las pacientes en el brazo de placebo pudieron pasarse a {Denominación (de fantasía)} durante hasta 5 años. Un 60% de las pacientes candidatas para el cambio (libres de enfermedad a la fecha del paso a estudio abierto) optaron por pasar a {Denominación (de fantasía)}. El análisis final incluyó 1551 mujeres que pasaron de placebo a {Denominación (de fantasía)} con una mediana de 31 meses (intervalo 12 a 106 meses) después de completar la terapia adyuvante con tamoxifeno. La mediana de duración para {Denominación (de fantasía)} después del cambio fue de 40 meses.

El análisis final realizado con una mediana de seguimiento de 62 meses confirmó la reducción significativa en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con {Denominación (de fantasía)}.

Tabla 8 Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (Población IT modificada)

	Mediana de seguimiento 28 meses			Mediana de seguimiento 62 meses		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (IC 95%) ² Valor <i>P</i>	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (IC 95%) ² Valor <i>P</i>
Supervivencia libre de enfermedad ³						
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)
Tasa de SLE a 4 años	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Supervivencia libre de enfermedad , incluyendo muertes por cualquier causa ³						
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)
Tasa de SLE a 5 años	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metástasis a distancia						
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)
Supervivencia global						
Muertes	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Muertes ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Cociente de riesgo; CI = Intervalo de confianza

¹ Cuando se abrió el código de randomización del estudio en 2003, 1551 pacientes asignadas al brazo de placebo pasaron a letrozol (60% de las cuales eran candidatas al cambio- es decir estaban libres de enfermedad) a una mediana de 30 meses tras la aleatorización. Los análisis que se presentan aquí no tienen en cuenta el cruce selectivo.

² Estratificado por estado del receptor, estado ganglionar y quimioterapia adyuvante previa.

³ Definición de protocolo de eventos de supervivencia libre de enfermedad: recurrencia loco-regional, metástasis a distancia o cáncer de mama contralateral.

⁴ Análisis exploratorio, tiempo de seguimiento censurado a la fecha del cambio (si ocurrió) en el brazo con placebo.

⁵ Mediana de seguimiento de 62 meses.

⁶ Mediana de seguimiento hasta el cambio (si ocurrió) 37 meses.

En el subestudio óseo de MA-17 en que se administró de forma concomitante calcio y vitamina D, se observaron mayores descensos en la DMO respecto al valor basal con {Denominación (de fantasía)} que con placebo. La única diferencia estadísticamente significativa se observó a los 2 años y fue en la DMO total de cadera (mediana de descenso con letrozol de 3,8% frente a mediana de descenso con placebo de 2,0%).

En el subestudio de lípidos en el MA-17 no se observaron diferencias significativas entre letrozol y placebo en el colesterol total o en cualquier fracción lipídica.

En el subestudio actualizado de calidad de vida no se observaron diferencias significativas entre tratamientos en las puntuaciones resumen del componente físico o puntuaciones resumen del componente mental, o en cualquier puntuación del dominio de la escala SF-36. En la escala MENQOL, significativamente más mujeres en el brazo de {Denominación (de fantasía)} que en el brazo con placebo se mostraron más preocupadas (generalmente en el primer año de tratamiento) por estos síntomas derivados de la deprivación estrogénica – sofocos y sequedad vaginal. El síntoma que preocupó a más pacientes en ambos brazos de tratamiento fue dolor muscular, con una diferencia estadísticamente significativa en favor de placebo.

Tratamiento neoadyuvante

Se realizó un ensayo doble ciego (P024) en 337 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama asignadas aleatoriamente bien a {Denominación (de fantasía)} 2,5 mg durante 4 meses o bien a tamoxifeno durante 4 meses. En el inicio todas las pacientes presentaron tumores en un estado T2-T4c, N0-2, M0, ER y/o PgR positivos y ninguna de las pacientes habría sido elegible para cirugía conservadora de mama. En base a la valoración clínica se observó un 55% de respuestas objetivas en el brazo de {Denominación (de fantasía)} frente a un 36% para el brazo de tamoxifeno ($P<0,001$). Este resultado fue confirmado consistentemente por ultrasonido ({Denominación (de fantasía)} 35% frente a tamoxifeno 25%, $P=0,04$) y mamografía ({Denominación (de fantasía)} 34% frente a tamoxifeno 16%, $P<0,001$). Un total de un 45% de los pacientes en el grupo de {Denominación (de fantasía)} frente a un 35% de pacientes en el grupo de tamoxifeno ($P=0,02$) tuvieron una cirugía conservadora de mama). Durante el periodo de tratamiento preoperatorio de 4 meses, el 12% de las pacientes tratadas con ({Denominación (de fantasía)}) y el 17% de las pacientes tratadas con tamoxifeno tuvieron una progresión de la enfermedad según evaluación clínica.

Tratamiento de primera línea

Se llevó a cabo un estudio clínico doble ciego, controlado, comparando 2,5 mg de {Denominación (de fantasía)} (letrozol) frente a 20 mg de tamoxifeno como terapia de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. En 907 mujeres, letrozol fue superior a tamoxifeno en el tiempo hasta la progresión (objetivo principal) y en la respuesta global objetiva, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y el beneficio clínico.

Los resultados se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9 Resultados de una mediana de seguimiento de 32 meses

Variable	Estadística	{Denominación (de fantasía)} N=453	Tamoxifeno N=454
Tiempo hasta la progresión	Mediana	9,4 meses	6,0 meses
	(IC95% para la mediana)	(8,9; 11,6 meses)	(5,4; 6,3 meses)
	Cociente de riesgo (HR)		0,72
	(IC 95% para HR) <i>P</i>		(0,62; 0,83) <0,0001
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(IC 95% por tasa)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio		1,78
	(IC 95% para odds ratio) <i>P</i>		(1,32; 2,40) 0,0002

El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado, y la tasa de respuesta significativamente superior para letrozol independientemente de si se había administrado tratamiento adyuvante con antiestrógenos o no. El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado para letrozol independientemente de la localización predominante de la enfermedad. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 12,1 meses para {Denominación (de fantasía)} y de 6,4 meses para tamoxifeno en pacientes con sólo enfermedad en el tejido blando y una mediana de 8,3 meses para {Denominación (de fantasía)} y de 4,6 meses para tamoxifeno en pacientes con metástasis viscerales.

El diseño del estudio permitía el cruce de las pacientes al otro tratamiento durante la progresión o salir del estudio. Aproximadamente el 50% de las pacientes cambiaron al grupo de tratamiento opuesto y el cruce se completó virtualmente en 36 meses. La mediana de tiempo hasta el cruce fue de 17 meses (de

{Denominación (de fantasía)} a tamoxifeno) y de 13 meses (de tamoxifeno a {Denominación (de fantasía)}).

La terapia con {Denominación (de fantasía)} en el tratamiento de primera línea del cáncer del mama avanzado dio lugar a una mediana de supervivencia total de 34 meses en comparación con los 30 meses de tamoxifeno (ensayo de log rank $P = 0,53$, no significativo). La ausencia de ventaja de {Denominación (de fantasía)} sobre la supervivencia total pudo explicarse mediante el diseño cruzado del estudio.

Tratamiento de segunda línea

Se realizaron dos ensayos clínicos controlados en los que se compararon dos dosis de letrozol (0,5 mg y 2,5 mg) con acetato de megestrol y aminoglutetimida, respectivamente, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y previamente tratadas con antiestrógenos.

El periodo de tiempo hasta la progresión no fue significativamente diferente entre letrozol 2,5 mg y acetato de megestrol ($P=0,07$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de letrozol 2,5 mg comparado con acetato de megestrol en el índice de respuesta tumoral objetiva global (24% vs 16%, $P=0,04$), y en el periodo de tiempo hasta fracaso del tratamiento ($P=0,04$). La supervivencia global no fue significativamente diferente entre los dos grupos ($P=0,2$).

En el segundo estudio, el índice de respuesta no fue significativamente diferente entre letrozol 2,5 mg y aminoglutetimida ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg fue estadísticamente superior a aminoglutetimida en cuanto al periodo de tiempo hasta progresión ($P=0,008$), periodo de tiempo hasta fracaso del tratamiento ($P=0,003$) y supervivencia global ($P=0,002$).

Cáncer de mama en hombres

No se ha estudiado el uso de {Denominación (de fantasía)} en hombres con cáncer de mama.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Letrozol se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). Los alimentos disminuyen ligeramente la velocidad de absorción (t_{max} mediana: 1 hora en ayunas versus 2 horas con la comida; y C_{max} media: $129 \pm 20,3$ nmol/l en ayunas versus $98,7 \pm 18,6$ nmol/l con la comida), pero no altera la magnitud de la absorción (AUC). Este efecto menor en la velocidad de absorción no se considera clínicamente relevante y por lo tanto letrozol puede administrarse independientemente de las comidas.

Distribución

Letrozol se une a las proteínas plasmáticas en un 60% aproximadamente, principalmente a albúmina (55%). La concentración de letrozol en eritrocitos es aproximadamente del 80% de la concentración en plasma. Después de la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con ^{14}C , aproximadamente el 82% de la radioactividad en plasma correspondía al compuesto inalterado. La exposición sistémica a los metabolitos es, por lo tanto, baja. Letrozol se distribuye rápida y extensamente hacia los tejidos. Su volumen aparente de distribución en estado estacionario es de $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformación

El aclaramiento metabólico a un metabolito carbinol, inactivo farmacológicamente, es la vía de eliminación principal de letrozol ($CL_m = 2,1$ l/h) pero es relativamente lento cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Se observó que los isoenzimas del citocromo P450, 3A4 y 2A6 eran capaces de convertir letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos menos frecuentes no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan sólo un papel menor en la eliminación global de letrozol. Durante las 2 semanas siguientes a la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con ^{14}C a voluntarias postmenopáusicas sanas, se recuperó en orina un $88,2 \pm 7,6\%$ de la radioactividad y en heces un $3,8 \pm 0,9\%$. Por lo menos un 75% de la radioactividad recuperada en la orina en 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ de la dosis) se atribuía al glucurónido del metabolito carbinol, un 9% aproximadamente a dos metabolitos no identificados y un 6% a letrozol inalterado.

La semivida de eliminación terminal aparente en plasma es de unos 2 días. Tras la administración diaria de 2,5 mg se alcanzan niveles en estado estacionario en 2-6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones tras una dosis única de 2,5 mg, mientras que son 1,5 a 2 veces mayores que los valores en estado estacionario predichos a partir de las concentraciones tras una dosis única, indicando una ligera no linealidad en la farmacocinética de letrozol tras la administración diaria de 2,5 mg. Teniendo en cuenta que se mantienen niveles en estado estacionario con el tiempo, puede concluirse que no se produce acumulación continua de letrozol.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no tiene efectos sobre la farmacocinética de letrozol.

Insuficiencia renal

En un estudio con 19 voluntarios de diversos grados de disfunción renal (aclaramiento de creatinina de 24 horas 9-116 ml/min) no se observó efecto sobre la farmacocinética de letrozol después de la administración de una dosis única de 2,5 mg.

Insuficiencia hepática

En un estudio similar con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática, los valores medios del AUC de los voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) fue un 37% mayor que los de los sujetos normales, pero dentro del rango observado en sujetos sin deterioro funcional. En un estudio comparando la farmacocinética de letrozol después de una dosis oral única en ocho sujetos de sexo masculino con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C) con la farmacocinética en voluntarios sanos (N = 8), el AUC y el $t_{1/2}$ aumentaron en un 95 y 187 % respectivamente. Por tanto, {Denominación (de fantasía)} debe administrarse con precaución y después de considerar el posible riesgo/beneficio en este tipo de pacientes.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En una serie de estudios de seguridad preclínica llevados a cabo con especies animales estándar, no se encontraron indicios de toxicidad sistémica o en órganos diana.

Letrozol mostró un bajo grado de toxicidad aguda en roedores expuestos a dosis de hasta 2000 mg/kg. En perros, letrozol causó signos de toxicidad moderada a dosis de 100 mg/kg.

En estudios de toxicidad de hasta 12 meses con dosis repetidas en ratas y en perros, los principales hallazgos observados pueden atribuirse a la acción farmacológica de la sustancia activa. El nivel de no efecto adverso fue de 0,3 mg/kg en ambas especies.

Investigaciones *in vivo* e *in vitro* sobre el potencial mutagénico de letrozol no revelaron indicios de genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas en ratas, no se observó ningún tumor relacionado con el tratamiento en las ratas macho. En las ratas hembra se encontró una baja incidencia de tumores de mama benignos y malignos con todas las dosis de letrozol.

Letrozol fue embriotóxico y fetotóxico en ratas y conejos preñadas tras la administración oral a dosis clínicamente relevantes. En ratas que tuvieron fetos vivos, se observó una mayor incidencia de malformaciones fetales incluyendo cabeza abovedada y fusión de vértebras cervicales/centrales. No se observó un aumento de incidencia de malformaciones fetales en conejos. Se desconoce si esto fue una consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) o un efecto directo del fármaco (ver secciones 4.3 y 4.6).

Las observaciones preclínicas se limitaron a aquellas asociadas a la acción farmacológica ya conocida, que es la única de interés en la seguridad en humanos derivada de estudios en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Para completar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para completar a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Para completar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Para completar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación

[Para completar a nivel nacional]

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

{Marca (de fantasía)} y denominaciones asociadas (Ver Anexo I) dosis forma farmacéutica
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Letrozol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es {Denominación (de fantasía)} y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar {Denominación (de fantasía)}
3. Cómo tomar {Denominación (de fantasía)}
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de {Denominación (de fantasía)}
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es {Denominación (de fantasía)} y para qué se utiliza

Qué es {Denominación (de fantasía)} y cómo actúa

{Denominación (de fantasía)} contiene un principio activo denominado letrozol. Perteneciente a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la aromatasa. Es un tratamiento hormonal (o “endocrino”) del cáncer de mama. El crecimiento del cáncer de mama está estimulado habitualmente por estrógenos, que son las hormonas sexuales femeninas. {Denominación (de fantasía)} reduce la cantidad de estrógeno mediante el bloqueo de una enzima (“aromatasa”) implicada en la producción de estrógenos y por tanto puede bloquear el crecimiento de cánceres de mama que necesitan los estrógenos para crecer. Como consecuencia, las células del tumor crecen de forma más lenta o bien para el crecimiento y/o la extensión a otras partes del cuerpo.

Para qué se utiliza {Denominación (de fantasía)}

{Denominación (de fantasía)} se utiliza para tratar el cáncer de mama en mujeres que han pasado la menopausia, es decir el cese de los periodos menstruales.

Se utiliza para prevenir que el cáncer de mama aparezca de nuevo. Se puede utilizar como el primer tratamiento antes de la cirugía de cáncer de mama, en caso que no sea adecuada la cirugía de forma inmediata, o se puede utilizar como primer tratamiento después de la cirugía de cáncer de mama, o después de cinco años de tratamiento con tamoxifeno. {Denominación (de fantasía)} también se utiliza para prevenir que el tumor de mama se extienda a otras partes del cuerpo en pacientes con un cáncer de mama avanzado.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa {Denominación (de fantasía)} o el motivo por el que le han recetado este medicamento, consulte con su médico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar {Denominación (de fantasía)}

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome {Denominación (de fantasía)}

- si es alérgico a letrozol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si todavía tiene ciclos menstruales, es decir no ha llegado a la menopausia,
- si está embarazada,
- si está en periodo de lactancia.

Si alguno de estos casos es aplicable a usted, **no tome este medicamento e informe a su médico.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar {Denominación (de fantasía)}

- si sufre una enfermedad grave de riñón,
- si sufre una enfermedad grave del hígado,
- si tiene antecedentes de osteoporosis o fracturas de huesos (ver también “Control del tratamiento con {Denominación (de fantasía)}” en la sección 3).

Si alguno de estos casos es aplicable a usted, **informe a su médico.** Su médico lo tendrá en cuenta durante su tratamiento con {Denominación (de fantasía)}.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Los niños y adolescentes no deben utilizar este medicamento.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

Las personas a partir de 65 años pueden utilizar este medicamento a la misma dosis que para los adultos.

Toma de {Denominación (de fantasía)} con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo los medicamentos sin receta médica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Sólo debe tomar {Denominación (de fantasía)} si ha pasado la etapa de la menopausia. Sin embargo, su médico deberá comentar con usted el uso de una anticoncepción eficaz, puesto que todavía podría quedarse embarazada durante el tratamiento con {Denominación (de fantasía)}.
- No debe tomar {Denominación (de fantasía)} si está embarazada o en periodo de lactancia ya que puede dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado, cansado, si tiene somnolencia o no se siente bien, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta bien de nuevo.

{Denominación (de fantasía)} contiene lactosa

{Denominación (de fantasía)} contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar {Denominación (de fantasía)}

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis normal es de un comprimido de {Denominación (de fantasía)} una vez al día. Si toma {Denominación (de fantasía)} a la misma hora cada día, le ayudará a recordar cuándo debe tomar el comprimido.

El comprimido se puede tomar con o sin comida y se debe tragar entero con un vaso de agua u otro líquido.

Durante cuánto tiempo tomar {Denominación (de fantasía)}

Continúe tomando {Denominación (de fantasía)} cada día durante el tiempo que le indique su médico. Puede necesitar tomarlo durante meses o incluso años. Si tiene alguna duda sobre cuánto tiempo debe tomar {Denominación (de fantasía)}, consulte a su médico.

Control del tratamiento con {Denominación (de fantasía)}

Sólo debe tomar este medicamento bajo un estricto control médico. Su médico va a controlar periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento tiene el efecto adecuado.

{Denominación (de fantasía)} puede ocasionar una disminución del grosor del hueso o una pérdida de hueso (osteoporosis) debido a la disminución de estrógenos en el cuerpo. Su médico puede decidir realizar medidas de la densidad de hueso (una manera de controlar la osteoporosis) antes, durante y después del tratamiento.

Si toma más {Denominación (de fantasía)} del que debe

Si ha tomado demasiados comprimidos de {Denominación (de fantasía)}, o si accidentalmente otra persona ha tomado los comprimidos, contacte con su médico o acuda al hospital inmediatamente. Muéstreles el envase de los comprimidos. Puede ser que necesite tratamiento médico.

Si olvidó tomar {Denominación (de fantasía)}

- Si es casi la hora del siguiente comprimido (p.ej. faltan 2 ó 3 horas), no tome la dosis que olvidó y tome la siguiente dosis a la hora que le tocaba.
- De lo contrario, tome la dosis tan pronto como lo recuerde, y tome después el siguiente comprimido como lo haría normalmente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis que ha olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con {Denominación (de fantasía)}

No deje de tomar {Denominación (de fantasía)} a menos que se lo diga su médico. Ver también la sección “Durante cuánto tiempo tomar {Denominación (de fantasía)}”.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados y generalmente desaparecen después de pocos días o pocas semanas de tratamiento.

Algunos de estos efectos adversos, como los sofocos, la pérdida de cabello o las hemorragias vaginales, pueden ser debidos a la falta de estrógenos.

No se alarme por esta lista de posibles efectos adversos. Puede ser que no experimente ninguno de ellos.

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

Efectos raros o poco frecuentes (es decir, pueden afectar de 1 a 100 de cada 10.000 pacientes):

- Debilidad, parálisis o pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (particularmente brazo o pierna), pérdida de coordinación, náuseas, o dificultad al hablar o respirar (signo de una alteración en el cerebro, p.ej. accidente cerebrovascular).
- Dolor opresivo y de aparición repentina en el pecho (signo de alteración del corazón).
- Dificultad para respirar, dolor en el pecho, desvanecimiento, ritmo cardíaco rápido, coloración azulada de la piel, o dolor repentino en el brazo, la pierna o el pie (signos que se ha formado un coágulo en la sangre).
- Hinchazón y enrojecimiento en una vena que es extremadamente blanda y posiblemente dolorosa al tocarla.
- Fiebre grave, resfriado o úlceras en la boca debidas a infecciones (falta de glóbulos blancos).

- Visión borrosa de forma continuada.

Si se encuentra en alguno de los casos anteriores, informe a su médico inmediatamente.

También debe informar a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con {Denominación (de fantasía)}:

- Hinchazón principalmente en la cara y la garganta (signos de reacción alérgica).
- Color amarillo en la piel y los ojos, náuseas, pérdida de apetito, oscurecimiento del color de la orina (signos de hepatitis).
- Erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (signos de alteración de la piel).

Algunos efectos adversos son muy frecuentes. Estos efectos adversos pueden afectar más de 10 de cada 100 pacientes.

- Sofocos
- Nivel elevado de colesterol (hipercolesterolemia)
- Aumento de la sudoración
- Dolor en los huesos y las articulaciones (artralgia)

Si alguno de estos efectos le afecta de forma grave, consulte con su médico.

Algunos efectos adversos son frecuentes. Estos efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 pacientes.

- Erupción en la piel
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Malestar general
- Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, indigestión estreñimiento, diarrea
- Aumento o disminución del apetito
- Dolor muscular
- Adelgazamiento o pérdida de huesos (osteoporosis), que provoca fracturas en los huesos en algunos casos (ver también la sección “Control del tratamiento con {Denominación (de fantasía)} en la sección 3”)
- Hinchazón de brazos, manos, pies, tobillos (edema)
- Depresión
- Aumento de peso
- Pérdida de cabello
- Aumento de la presión arterial (hipertensión)
- Dolor abdominal
- Sequedad de la piel
- Hemorragia vaginal

Si alguno de estos le afecta a usted de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes. Estos efectos adversos pueden afectar de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes.

- Trastornos nerviosos como ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, adormecimiento, problemas de memoria, somnolencia, insomnio
- Problemas de sensibilidad, especialmente en el tacto
- Alteraciones de los ojos como visión borrosa, irritación de los ojos
- Palpitaciones, ritmo rápido del corazón
- Trastornos en la piel como picor (urticaria)
- Descargas o sequedad vaginal
- Rigidez de las articulaciones (artritis)
- Dolor en los pechos
- Fiebre
- Sed, trastorno del gusto, sequedad de la boca
- Sequedad de las membranas mucosas
- Disminución del peso
- Infección del tracto urinario, aumento de frecuencia para orinar

- Tos
 - Aumento del nivel de enzimas
- Si alguno de estos le afecta a usted de forma grave, informe a su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de {Denominación (de fantasía)}

[Para completar a nivel nacional]

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de {Denominación (de fantasía)}

- El principio activo es letrozol. Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de letrozol.
- Los demás componentes son [Para completar a nivel nacional]

Aspecto del producto y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.

[Para completar a nivel nacional]