



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **1931**

BUENOS AIRES, **11 ABR 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003106-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FEMARA / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,500 mg, aprobada por Certificado N° 46.677.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 244 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

11931

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FEMARA / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,500 mg, aprobada por Certificado N° 46.677 y Disposición N° 6667/97, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 62 a 130.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6667/97 los prospectos autorizados por las fojas 62 a 84, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.677 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **1931**

interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003106-13-4

DISPOSICIÓN N°

1931

js


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1931**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.677 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FEMARA / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2,500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6667/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004113-97-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7753/11.-	Prospectos de fs. 62 a 130, corresponde desglosar de fs. 62 a 84.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.


Autorización N° 46.677 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días...**11**...**ABR**...**2013**..., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003106-13-4

DISPOSICIÓN N°

js

1931


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1937



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

FEMARA®

LETROZOL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol..... 2,500 mg

Excipientes: sílice coloidal anhidra, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón de glicolato de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, óxido de hierro amarillo, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio.....C.S.

ACCION TERAPEUTICA

Antiestrógeno. Código ATC: L02B G 04

INDICACIONES

Letrozol no esta indicado para enfermedades receptor hormonal negativo.

Letrozol esta indicado en:

Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo temprano con receptores hormonales positivos.

Tratamiento adyuvante extendido en el cáncer de mama invasivo incipiente en mujeres posmenopáusicas que han recibido previamente tratamiento adyuvante convencional con tamoxifeno por cinco años.

Tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado hormonodependiente.

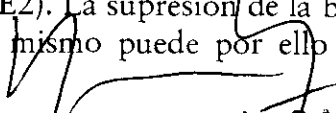
Tratamiento del cáncer de mama avanzado después de recaída o progresión de la enfermedad en mujeres en estado posmenopáusico natural o artificial que han recibido tratamiento previo con antiestrógenos.

Tratamiento neo-adyuvante para mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama localizado con receptores hormonales positivos, cáncer de mama HER 2 negativo donde la quimioterapia no es adecuada y la cirugía inmediata no está indicada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción

La eliminación de estrógeno mediante efectos estimuladores es un pre-requisito para la respuesta tumoral en casos donde el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos son principalmente derivados de la acción de la enzima aromatasas, la cual convierte andrógenos adrenales, primariamente androstenediona y testosterona, a estrona (E1) y estradiol (E2). La supresión de la biosíntesis de estrógeno en tejidos periféricos y tejido canceroso en si mismo puede por ello ser logrado específicamente inhibiendo la enzima aromatasas.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Letrozol es un inhibidor de la aromatasas no esteroide. Inhibe la enzima aromatasas competitiva al citocromo P450, resultando en la reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.

Farmacodinamia

En las mujeres postmenopáusicas sanas, dosis únicas de 0,1; 0,5 y 2,5 mg de letrozol suprimen la estrona y el estradiol séricos en un 75% a 78% y en un 78% respecto de los valores basales, respectivamente. La supresión máxima se logra en 48 a 78 hs.

En las pacientes postmenopáusicas con neoplasia avanzada de mama, dosis diarias de 0,1 a 5 mg suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75% a 95% respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas. Con dosis de 0,5 mg y más altas, muchos valores de estrona y sulfato de estrona quedan por debajo del límite de detección, lo cual indica que con estas dosis se logra una mayor supresión estrogénica. En todas estas pacientes, la supresión de estrógenos se mantuvo a lo largo de todo el tratamiento.

Letrozol es altamente específico en la inhibición de la actividad de la aromatasas. No se ha observado alteración de la esteroidogénesis suprarrenal. No se hallaron modificaciones clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxi progesterona y ACTH o en la actividad de la renina plasmática en las pacientes postmenopáusicas tratadas con una dosis diaria de 0,1 a 5 mg de letrozol. La prueba de estimulación con ACTH efectuada después de 6 y 12 semanas de tratamiento con dosis diarias de 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 y 5 mg no indicó ninguna disminución de la producción de aldosterona o cortisol. De tal modo, no es necesaria la complementación con glucocorticoides o mineralocorticoides.

No se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de los andrógenos (androstenediona y testosterona) en las mujeres postmenopáusicas sanas después de la administración de una dosis única de 0,1; 0,5 y 2,5 mg de letrozol o en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en las pacientes postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 a 5 mg, lo que indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no lleva a la acumulación de precursores androgénicos. En las pacientes, los niveles plasmáticos de LH y FSH no son afectados por letrozol, así como tampoco la función tiroidea evaluada por TSH, T4 y T3.

Tratamiento adyuvante

Estudio BIG 1-98

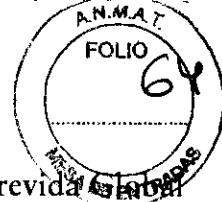
El estudio BIG 1-98 es un estudio multicéntrico con diseño doble ciego, que randomizó más de 8000 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos a uno de los grupos siguientes: A. Tamoxifeno durante 5 años, B. Femara® durante 5 años, C. Tamoxifeno durante 2 años y luego Femara® durante 3 años, D. Femara® durante 2 años y luego tamoxifeno durante 3 años.

El objetivo primario fue Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE), los objetivos secundarios fueron Sobrevida Global (SG), Sobrevida Libre de Enfermedad a Distancia (SLED), Sobrevida Libre de Enfermedad Sistémica (SLES), cáncer de mama invasor contralateral y tiempo a recurrencia de cáncer de mama. (TMD).

Resultados de eficacia a una mediana de seguimiento de 26 meses y 60 meses.

Los datos de la tabla 1 reflejan los resultados del análisis central primario (ACP) e incluyen datos de los brazos no cruzados (brazos A y B) junto con los datos de rotación a los dos brazos cruzados (brazo C y D) a la mediana de duración de tratamiento de 24 meses y un seguimiento medio de 26 meses y a la mediana de duración de tratamiento de 32 meses y una mediana de seguimiento de 60 meses.

Las tasas de SLE de 5 años fueron 84% para Femara® y 81,4% para Tamoxifeno.



1931

Tabla 1 Análisis central primario: Sobrevida Libre de Enfermedad y Sobrevida (ACP Población ITT) a una mediana de seguimiento de 26 meses y una mediana de seguimiento de 60 meses (población ITT)

Análisis primario central						
	Mediana de seguimiento de 26 meses			Mediana de seguimiento de 60 meses		
	Femara® N=4003	Tamoxifeno N=4007	Hazard Ratio ¹ (95% IC)	Femara® N=4003	Tamoxifeno N=4007	Hazard Ratio ¹ (95% IC)P
	P					
Sobrevida Libre de Enfermedad (primario)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	585	664	0,86 (0,77; 0,96)
- eventos (total por definición del protocolo) ²			0,003			0,008
Sobrevida General (secundario)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Número de muertes						

IC: intervalo de confianza

1 Log Rank, estratificado por la opción randomización y utilizado en quimioterapia (si/no)

2 eventos SLE: recurrencia loco-regional, metástasis distante, cáncer de mama contralateral invasivo, segunda tumor de origen primario (no-mama), muerte por cualquier causa sin evento de cáncer anterior

Resultados con una mediana de seguimiento de 96 meses (solo ramas de monoterapia).

La actualización a largo plazo del análisis de las ramas de monoterapia (ARM) de la eficacia de la monoterapia con Femara® comparado con la monoterapia con tamoxifeno (mediana de duración del tratamiento adyuvante: 5 años se presenta en la tabla siguiente:

Tabla 2 análisis de las ramas de monoterapia: Sobrevida libre de enfermedad y general a una mediana de seguimiento de 96 meses (población ITT)

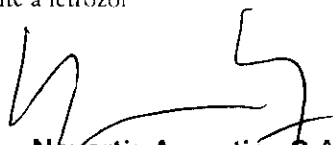
	Femara® N=2463	Tamoxifeno N=2459	Hazard Ratio ¹ (95% IC)	Valor de P
Eventos de Sobrevida Libre de Enfermedad (primario)²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tiempo a metástasis distante (secundario)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Sobrevida General (secundario)	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Número de muertes				
Análisis censurado SLP³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Análisis censurado de SG³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

1 Log Rank, estratificado por la opción randomización y utilizado en quimioterapia (si/no)

2 eventos SLE: recurrencia loco-regional, metástasis distante, cáncer de mama contralateral invasivo, segunda tumor primario (no-mama), muerte por cualquier causa sin evento de cáncer anterior.

3 Observaciones en la rama tamoxifeno censurado la fecha de cambiar selectivamente a letrozol

A


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Análisis de tratamientos secuencial (ATS)

El análisis de tratamiento secuencial responde la segunda pregunta primaria de BIG 1-98, es decir si la secuencia de tamoxifeno y letrozol será superior a la monoterapia. Hubo diferencias no significativas en SLE, SG, SDFS, DDFS del cambio con respecto a la monoterapia.

Tabla 3 Análisis de tratamientos secuenciales de sobrevida libre de enfermedad con Letrozol como agente endocrino inicial

	N	Número de eventos ¹	Hazard Ratio ²	(97,5% intervalo de confianza)	Modelo Cox Valor de P
[Letrozol→]Tamoxifeno	1,460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozol	1,463	249			

1 definición de protocolo, incluyendo segundas tumor primario no de la mama, después del cambio/ tras dos años

2 ajustado por el uso de quimioterapia.

No hubo diferencias significativas en SLE, SG o DDFS en ninguna de las STA desde la comparación de la randomización de a pares.

Tabla 4 Análisis de tratamientos secuenciales desde randomización (STA-R) de sobrevida libre de enfermedad (Población ITT STA-R)

	Letrozol→Tamoxifeno	Letrozol
Número de pacientes	1,540	1,546
Número de pacientes con eventos	330	319
SLE (definición de protocolo)	1,04 (0,85, 1,27)	
Hazard ratio ¹ (IC 99%)		
	Letrozol→Tamoxifeno	Tamoxifeno ²
Número de pacientes	1,540	1,548
Número de pacientes con eventos	330	353
SLE (definición de protocolo)	0,92 (0,75, 1,12)	
Hazard ratio ¹ (IC 99%)		

1 ajustado por quimioterapia (sí/no)

2 626 (40%) pacientes selectivamente cruzados a letrozol después de la rama tamoxifeno abierta en 2005

Estudio D2407

El estudio D2407 fue un estudio de seguridad abierto, multicéntrico y randomizado post-autorización, diseñado para comparar los efectos de la adyuvancia con letrozol y tamoxifeno en la densidad mineral ósea (DMO) y los perfiles lipídicos séricos. Un total de 263 pacientes fueron asignados con letrozol por 5 años o tamoxifeno por 2 años seguido de letrozol por 3 años.

A los 24 meses hubo una diferencia estadísticamente significativa en el objetivo primario; la DMO de la espina lumbar (L2-L4) mostró una disminución media de 4,1% para letrozol comparado a un incremento medio de 0,3% para tamoxifeno.

Ningún paciente con DMO normal en línea basal adquirió osteoporosis durante los 5 años de tratamiento y sólo 1 paciente tuvo osteopenia en línea basal (T-Score de -1,9) desarrolló osteoporosis durante el tratamiento (evaluado por una revisión central).

Los resultados para la DMO total de la cadera fueron similares para aquellos de la espina lumbar pero menos pronunciados.

193



A pesar de que las diferencias de tratamiento fueron atenuadas al final de los 5 años no hubo diferencias significativas entre los tratamientos en los cambios generales de DMO relacionados definidos por protocolo como clínicamente significativos, perduraron diferencias substanciales en los efectos de los dos tratamientos en DMO y eventos esqueléticos. En pacientes con T-score normal en línea basal, significativamente más pacientes en la rama letrozol que en las ramas secuenciales tuvieron reducciones de por lo menos 6% en la DMO de la columna lumbar en 1 año o reducciones acumulativas de por lo menos 8% sobre el periodo entero de tratamiento. Aunque no hubo diferencia significativa general entre las ramas de tratamiento en fracturas clínicas tres cuartos de las fracturas en la rama de tratamiento secuencial ocurrieron después del cambio a letrozol. Sin embargo, ambas fracturas clínicas y fracturas próximas tendían a ocurrir en pacientes cuyos estatus esqueléticos estaban comprometidos, por ejemplo pacientes T-score DMO bajos en la línea basal, y pacientes con historia de fracturas.

Algunas reacciones adversas han sido reportadas con frecuencias notablemente diferentes en tratamiento adyuvante. Las tablas siguientes dieron información en diferencias significativas en la monoterapia de Femara® vs. Tamoxifeno y en el tratamiento secuencial con Femara®-tamoxifeno:

Tabla 5 monoterapia adyuvante con Femara® vs. Monoterapia con Tamoxifeno – eventos adversos con diferencias significativas.

	Femara® N= 2448		Tamoxifeno N=2447	
	Durante tratamiento (mediana 5 años)	Cualquier momento luego de randomización (mediana 96 meses)	Durante tratamiento (mediana 5 años)	Cualquier momento luego de randomización (mediana 96 meses)
Fractura de huesos	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporosis	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Eventos tromboembólicos	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarto del miocardio	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplasia endometrial/ cáncer endometrial	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Nota: la mediana de duración del tratamiento de 60 meses. Periodo de reporte incluye periodo de tratamiento y 30 días después de la finalización del mismo.

“cualquier momento luego de randomización” incluye periodo de seguimiento después de completar o cesar el tratamiento de estudio.

9


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



1931

Tabla 6 Tratamiento secuencial vs monoterapia con Femara® - eventos adversos con diferencias significativas

	Monoterapia con Femara® 5 años	Femara®→tamoxifeno 2 años +3 años	Tamoxifeno→ Femara® 2 años + 3 años
	N= 1535	N=1527	N=1541
Fracturas de hueso	10,0%	7,7%*	9,7%
Desordenes endometriales proliferativos	0,7%	3,4%**	1,7%**
hipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Sofocos	37,6%	41,7%**	43,9%**
Sangrado vaginal	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Significativamente menor que con la monoterapia de Femara®

** Significativamente mayor que con la monoterapia de Femara®.

Nota: periodo de reporte es durante el tratamiento o luego de 30 días de finalizado el tratamiento.

Tratamiento adyuvante extendido (MA-17)

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (MA-17) realizado en más de 5100 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptor positivo o cáncer de mama primario desconocido las cuales habían terminado el tratamiento adyuvante con tamoxifeno(4,5 a 6 años) fueron randomizadas a Femara® o placebo por 5 años.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de enfermedad, definida como el intervalo entre la randomización y la ocurrencia más temprana de recurrencia loco-regional, metástasis distante o cáncer de mama contralateral.

El primer análisis interino planeado a la mediana de seguimiento cercano a los 28 meses (25% de los pacientes en seguimiento por lo menos por 38 meses) mostró que Femara® significativamente redujo el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en un 42% comparado con el placebo (HR 0,58; IC 95% IC 0,45, 0,76; P=0,00003). El beneficio en favor a letrozol fue observado a pesar del estatus nodal. No hubo diferencia significativa en la sobrevida general: (Femara® 51 muertes; placebo 62; HR 0,82; IC 95% 0,56, 1,19).

Consecuentemente, después del primer análisis interino el estudio fue abierto y continuó en un modelo abierto y los pacientes en la rama placebo pudieron cambiar a Femara® por 5 años. Más del 60% de las pacientes elegibles (libres de enfermedad en el momento de la apertura del ciego) optaron pasar a Femara®. El análisis final incluyó 1551 mujeres que cambiaron desde placebo a Femara® a una media de 31 meses (rango de 12 a 106 meses) después de completar la terapia adyuvante con tamoxifeno. La media de duración con Femara® después del cambio fue 40 meses.

El análisis final conducido a una mediana de seguimiento fue 62 meses confirmó la reducción significativa en el riesgo de recurrencia de cáncer de mama con Femara®.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Tabla 7 Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general (Población ITT modificada)

	Mediana de seguimiento de 28 meses			Mediana de seguimiento de 62 meses		
	Letrozol N= 2582	Placebo N= 2586	HR (IC 95%) ² Valor de P	Letrozol N= 2582	Placebo N= 2586	HR (IC 95%) ² Valor de P
Sobrevida 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 (0,63,089)
Tasa SLE 4 años	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sobrevida libre de enfermedad ³ , incluyendo muertes de cualquier causa Eventos	122(4,7%)	193(7,5%)	0,62 (0,49,078)	344 (13,3%)	402(15,5%)	0,89(0,77,1,03)
Tasa de SLE 5 años	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metástasis distantes 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 general Muertes	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56,1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,85, 1,36)
Muertes ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR= Hazard ratio; IC = intervalo de confianza

1 cuando al estudio se le quito el ciego en 2003, 1551 pacientes en la rama randomizada placebo (60% de aquellos elegibles para hacer el cambio, por ejemplo quienes estaban libres del de enfermedad) cambiaron a letrozol a una media de 31 meses después de la randomización. El análisis presentado aquí ignora el cruzamiento selectivo.

2 estratificado por estado de receptor, estatus nodal y quimioterapia adyuvante anterior

3 Definición de protocolo de eventos de sobrevida libre de enfermedad: recurrencia loco-regional, metástasis distante o cáncer de mama contralateral

4 Análisis exploratorio, censando tiempos de seguimiento al momento del cambio (si ocurrió) en la rama placebo.

5 mediana de seguimiento de 62 meses

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

En el subestudio MA-17 óseos en el cual se administraban calcio y vitamina D concomitantemente, ocurrieron mayores disminuciones en la DMO comparados con la línea basal con Femara® comparado con placebo. La única diferencia estadísticamente significativa ocurrió a los 2 años y fue en total DMP de la cadera. (disminución media de letrozol de 3,8% vs. Placebo disminución media de 2,0%).

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

En el subestudio actualizado de calidad de vida no hubo diferencias significativas entre los tratamientos en el score del resumen del componente físico o score del resumen del componente psíquico en cualquier dominio del score e la escala SF-36. En la escala MENQOL, significativamente más mujeres en la rama Femara® que en la rama placebo se encontraban molestas (generalmente en el primer año de tratamiento) por aquellos síntomas que derivan de la privación de estrógeno – sofocos y sequedad vaginal. El síntoma que molestaban a la mayoría de las pacientes en ambas ramas de tratamiento fue dolor muscular, con una diferencia estadísticamente significativa en favor del placebo.

Tratamiento Neoadyuvante

Un estudio doble ciego (P024) fue conducido en 337 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama seleccionadas por randomización con Femara® 2,5 mg por 4 meses o tamoxifeno por 4 meses. En línea basal todas las pacientes tuvieron tumores en etapas T2-T4c, N0-2, M0, ER y 0 PgR positivo y ninguna de las pacientes calificó para cirugía conservadora de mama. Basado en evaluaciones clínicas hubo 55% de respuestas objetivas en la rama con Femara® vs. 36% para la rama tamoxifeno ($P < 0,001$). Este hallazgo fue consistentemente confirmado por ultrasonido (Femara® 35% vs. Tamoxifeno 25%, $P = 0,04$) y mamografía (Femara 34% vs tamoxifeno 16%, $P < 0,001$). En total 45% de los pacientes en el grupo Femara® vs 35% de los pacientes en el grupo tamoxifeno ($P = 0,02$) pasaron por terapia conservadora de mama. Durante el periodo de tratamiento pre-operatorio de 4 meses, 12% de las pacientes tratadas con Femara® y 17% de las pacientes tratadas con tamoxifeno tuvieron progresión de la enfermedad al momento de la evaluación clínica.

Tratamiento de primera línea

Un estudio controlado doble ciego fue conducido comparando Femara® (letrozol) 2,5 mg con tamoxifeno 20 mg como terapia de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. En 907 mujeres letrozol fue superior a tamoxifeno en tiempo a la progresión (objetivo primario) y en objetivo de respuesta general, tiempo a falla en tratamiento y beneficio clínico.

Los resultados se resumen en la Tabla 8:

Tabla 8 Resultados a la media de seguimiento de 32 meses

Variable	Estadística	Femara N= 453	Tamoxifeno N= 454
Tiempo a progresión	Mediana	9,4 meses	6,0 meses
	(IC 95% para mediana)	(8,9, 11,6 meses)	(5,4 6,3 meses)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(IC 95% para HR)	(0,62, 0,83)	
		$P < 0,0001$	
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(IC 95% para tasa)		
	Tasa de posibilidades	(28,36%)	(17,25%)
	(IC 95% de tasa de posibilidades)	1,78	
		(1,32, 2,40)	
		$P < 0,0002$	

El tiempo para la progresión fue significativamente mayor y la tasa de respuesta significativamente más alta para letrozol independientemente si la terapia adyuvante anti-estrógeno que haya sido administrado o no. El tiempo para progresión fue significativamente

11931



mayor para letrozol independientemente del sitio dominante de la enfermedad. El tiempo medio para progresión fue 12,1 meses para Femara® y 6,4 meses para tamoxifeno sólo en pacientes con enfermedad del tejido blando y la mediana para Femara® de 8,3 meses y 4,6 meses para tamoxifeno en pacientes con metástasis visceral.

El diseño del estudio permitió cruzar hasta progresión a la otra terapia o discontinuar el estudio. Aproximadamente un 50% de las pacientes cruzaron al tratamiento opuesto y el cruzamiento fue virtualmente completo por 36 meses. El tiempo medio de cruzamiento fue de 17 meses (Femara® a tamoxifeno) y 13 meses (tamoxifeno a Femara®).

El tratamiento con Femara® en terapia de primera línea para cáncer de mama avanzado resultó en una sobrevida media global de 34 meses comparado con 30 meses para tamoxifeno (logrank test $P=0,53$, no significativo). La ausencia de una ventaja para Femara® en sobrevida general puede explicarse por el diseño de cruzamiento del estudio.

Tratamiento de segunda línea

Dos estudios clínico bien tolerados fueron conducidos comparando dos dosis de letrozol 0,5mg y 2,5 mg) y acetato de megestrol y aminoglutetimida, respectivamente en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratados con anti-estrógenos.

El tiempo a progresión no fue significativamente diferente entre letrozol 2,5 mg y acetato de megestrol ($P=0,07$). Las diferencias estadísticamente significativas fueron observadas en favor de letrozol 2,5 mg comparado con acetato de megestrol en tasas de respuesta objetiva tumoral global (24% vs 16%, $P=0,04$) y en tiempo a la falla de tratamiento ($P=0,04$). La sobrevida general no fue significativamente diferente entre las dos ramas ($P=0,2$).

En el segundo estudio, la tasa 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 para tiempo para progresión ($P=0,008$), tiempo para falla de tratamiento ($P=0,003$) y sobrevida general ($P=0,002$).

Cáncer de mama en hombres

El uso de Femara® en hombres con cáncer de mama no ha sido estudiado.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Letrozol es absorbido rápida y completamente en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). El alimento reduce ligeramente la tasa de absorción (mediana de $t_{m\acute{a}x}$: 1 hora en ayunas respecto de 2 horas con alimento; y $C_{m\acute{a}x}$ media: $129\pm 20,3$ nmol/L en ayunas respecto de $98,7\pm 18,6$ nmol/L con alimento), pero la extensión de la absorción (ABC) no varía. El efecto mínimo sobre la tasa de absorción no se considera de relevancia clínica, por lo que letrozol se puede tomar con o sin los alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

La metabolización al carbinol farmacológicamente inactivo es la principal vía de eliminación de letrozol ($Cl_m = 2,1$ L/h), pero es relativamente lento cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Las isoenzimas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 pueden convertir letrozol a este metabolito *in vitro*. Pero las contribuciones individuales al clearance de letrozol *in vivo* no han sido establecidas. En un estudio de interacción coadministrando letrozol y cimetidina, que inhibe solo la isoenzima 3A4, no se produjo una disminución en el clearance de letrozol, sugiriendo que, *in vivo*, la isoenzima 2A6 tiene un rol importante en el clearance total. En este estudio se observaron una ligera disminución en ABC y un aumento en la $C_{máx}$. La formación de metabolitos menores no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan un papel menor en la eliminación global de letrozol. En el término de las 2 semanas que siguen a la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con ^{14}C a voluntarias sanas postmenopáusicas, un $88,2 \pm 7,6\%$ de la radioactividad fue recuperada en orina y un $3,8 \pm 0,9\%$, en heces. Por lo menos un 75% de la radioactividad recuperada en orina en hasta 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ de la dosis) fue en forma del glucurónido del metabolito carbinol, alrededor del 9% a dos metabolitos no identificados y un 6% a letrozol inalterado.

Eliminación

La vida media aparente de eliminación terminal en plasma es de alrededor de 2 días. A continuación de una administración diaria de 2,5 mg se alcanzan niveles de estado estable en el término de 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estable son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de la administración de una dosis única de 2,5 mg, y son 1,5 a 2 veces mayores que los valores predichos para el estado estable a partir de las concentraciones medidas después de la administración de una dosis única. de 2,5 Esto indica una ligera ausencia de linealidad en la farmacocinética de letrozol con una administración diaria de 2,5 mg. Puesto que los niveles de estado estable se mantienen a lo largo del tiempo, puede concluirse que no hay acumulación continua de letrozol.

Linearidad/no linealidad

La farmacocinética de Letrozol fue proporcional a la dosis después de dosis orales únicas de hasta 10 mg (rango de dosis= 0.01 a 30 mg) y después de dosis diarias de hasta 1.0 mg (rango de dosis: 0.1 a 5 mg). Después de una dosis oral única de 30 mg hubo un incremento pequeño sobre-proporcional a la dosis en el valor de ABC.

Con dosis diarias de 2,5 y 5 mg los valores de ABC incrementaron 3.8 y 12 veces en lugar de 2.5 y 5 veces, respectivamente, al compararse a la dosis de 1.0 mg/día. La dosis recomendada de 2,5 mg/día puede ser por ello una dosis límite a la cual un comienzo de sobre-proporcionalidad se vuelve aparente, mientras que a 5 mg/día la sobre-proporcionalidad es más pronunciada. La dosis sobre-proporcionalidad es probablemente el resultado de una saturación del proceso de eliminación metabólica. Los niveles estacionarios fueron alcanzados después de 1 a 2 meses en todos los regímenes de dosis evaluados (0,1-5,0 mg diarios).

Poblaciones especiales

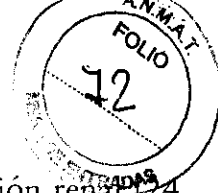
Pacientes ancianos

La edad no tiene efecto sobre la farmacocinética del Letrozol.

Insuficiencia renal


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

1931



En un estudio con 16 voluntarias posmenopáusicas con grados variables de función renal (24 horas clearance de creatinina 9 a 116 mL/min), no se observó efecto la exposición de sistema farmacocinético de Letrozol luego de una dosis única de 2.5 mg. Además de los estudios anteriores evaluando la influencia de la insuficiencia renal sobre el Letrozol, un análisis co-variante fue realizado en los datos de dos estudios pivotaes (Estudio AR/BC2 y estudio AR/BC3). El clearance de creatinina calculado (Clcr) [estudio AR/BC2 rango: 19 a 187 mL/min; estudio AR/BC3 rango: 10 a 180 mL/min] mostró una asociación no estadísticamente significativa entre los niveles mínimos de Letrozol plasmático en estado estacionario (Cmin). Adicionalmente los datos del estudio AR/BC2 y el estudio AR/BC3 en cáncer de mama metastásico de segunda línea no mostraron evidencia de un evento adverso de Letrozol en CLcr o insuficiencia de la función renal.

Por ello, no se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal (CLcr \geq 10 mL/min). Poca información se encuentra disponible en pacientes con insuficiencia severa de la función renal /CLcr < 10 mL/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio similar en sujetos con diversos grados de alteración de la función hepática, los valores medios del ABC en las voluntarias con alteración moderada de la función hepática (score B de Child-Pugh) fueron 37% mayores que en las mujeres normales, pero aún dentro del rango observado en las mujeres con función normal. En un estudio que comparó la farmacocinética de letrozol luego de una dosis oral única en ocho sujetos con cirrosis hepática y alteración severa de la función hepática (score C de Child-Pugh) con voluntarios sanos (N=8), el ABC y el $t_{1/2}$ aumentó en un 95 y un 187% respectivamente. Las pacientes con neoplasia de mama con alteración severa de la función hepática pueden estar expuestas a niveles más altos de letrozol que las pacientes sin dicha alteración. Sin embargo, ya que no se observó aumento en la toxicidad en pacientes con 5 ó 10 mg/día, no parece imprescindible una reducción de la dosis en pacientes con alteración severa de la función hepática, pero dichas pacientes deben tener control médico estricto. Por otro lado, en dos estudios bien controlados que incluyeron 359 pacientes con neoplasia de mama avanzada, la concentración de letrozol no fue afectada ni por insuficiencia renal (clearance calculado de creatinina 20-50 mL/min) o alteración de la función hepática.

Datos de toxicidad preclínica

En varios estudios de toxicidad preclínica realizados en especies convencionales de animales no ha habido indicios de toxicidad general ni de toxicidad en los órganos afectados.

Letrozol, en dosis de hasta 2000 mg/Kg, produjo cierto grado de toxicidad aguda en roedores expuestos. En perros, letrozol causó signos de toxicidad moderada con dosis de 100 mg/Kg.

En estudios de toxicidad tras dosis repetidas realizados en ratas y perros durante 12 meses, los principales hallazgos observados pueden atribuirse a la actividad del fármaco. La dosis exenta de eventos adversos fue de 0,3 mg/Kg en ambas especies.

La administración oral de letrozol a ratas hembras resultó en disminución del apareamiento y las tasas de embarazo e incrementos en la pérdida de pre-implantación.

Los efectos farmacológicos del letrozol dieron lugar a hallazgos esqueléticos, neuroendocrinos y reproductivos en un estudio con ratas juveniles. El crecimiento óseo y la maduración disminuyó desde la dosis menor (0,003 mg/Kg/día) en los machos y se incrementó desde las dosis menores (0,003 mg/Kg) en las hembras. La densidad mineral ósea también disminuyó a esa dosis en las hembras. En el mismo estudio, en todas las dosis, la disminución de la fertilidad fue acompañado por hipertrofia de la hipófisis, cambios testiculares que incluyeron degeneración del epitelio de los túbulos seminíferos y atrofia del tracto reproductivo femenino.



Con la excepción del tamaño óseo en las mujeres y los cambios morfológicos de los testículos, todos los efectos fueron al menos parcialmente reversibles.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* del poder mutágeno de letrozol no evidenciaron signos de genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas de duración, no se detectaron tumores asociados al tratamiento en ratas macho. En las hembras se observó una incidencia reducida de tumores de mama benignos y malignos con todas las dosis de letrozol.

En un estudio de carcinogenicidad en ratones en la semana 104, fueron notados tumores no relacionados al tratamiento en ratones machos. En ratones hembra, un incremento relacionado con la dosis de tumores benignos ováricos de célula granulosa theca fue observado a todas las dosis de letrozol analizadas. Estos tumores fueron considerados relacionados a la inhibición farmacológica de la síntesis de estrógeno y puede ser debido al incremento de LH resultante de la disminución del estrógeno circulante.

La administración oral de letrozol a ratas Sprague-Dawley preñadas conllevó un leve aumento de las malformaciones fetales (cabeza abovedada y centro/vertebra fusionados) en los animales expuestos. Malformaciones similares no fueron observadas en conejos de Nueva Zelanda. No obstante, no fue posible discernir si ello era una consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) o un efecto directo del propio letrozol (ver "CONTRAINDICACIONES").

Los efectos observados en los estudios preclínicos se limitaron a los atribuibles a la conocida actividad del fármaco, que en materia de seguridad, y a efectos del uso en seres humanos, es lo único que debe preocupar de los estudios con animales.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Población blanco en general

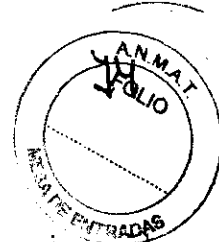
Pacientes adultas

La dosis recomendada de Femara® es de 2,5 mg una vez por día. En la indicación de adyuvancia y adyuvancia extendida, el tratamiento con Femara® debe continuar hasta completar 5 años o hasta que se produzca la recaída/recurrencia tumoral, en el caso de que ésta ocurra antes. En un gran estudio pivote de letrozol vs tamoxifeno en adyuvancia, no se obtuvo beneficio en cuanto a eficacia o seguridad por administraciones secuenciales de estos tratamientos comparado con letrozol administrado continuamente por 5 años. En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento con Femara® debe continuar hasta que la progresión de la neoplasia sea evidente. En el un escenario de neoadyuvancia (preoperatorio) el tratamiento con Femera® debe continuar por 4 a 8 meses para establecer una reducción óptima del tumor. Si la respuesta no es adecuada, el tratamiento con Femara® debe ser discontinuado, la programación de la cirugía y/o opciones adicionales de tratamiento deben discutirse con el paciente.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

No se requiere ajuste de dosis en las pacientes con trastorno de la función hepática leve a moderada (child-Pugh A o B) No hay datos suficientes disponibles para pacientes con disfunción hepática severa, por ello pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) deben mantenerse bajo estricta supervisión médica. (Ver "PRECAUCIONES")



Disfunción renal

No es necesario realizar ajuste de dosis con Femara® para pacientes con insuficiencia renal con clearance de creatinina (CLcr) ≥ 10 mL/min. No hay suficientes datos disponibles en casos con insuficiencia renal CLcr <10 mL/min. (Ver "PRECAUCIONES").

Pacientes pediátricos

Femara® no está recomendado para el uso en niños y adolescentes. La seguridad y eficacia de Femara® en niños y adolescentes hasta 17 años de edad no ha sido establecida. Sólo hay disponibles datos limitados y no puede hacerse una recomendación sobre la posología.

Pacientes Geriátricos

No se requiere ajuste de dosis para pacientes geriátricos.

Modo de administración

Femara® debe ser administrado oralmente y puede tomarse con o sin comidas porque las comidas no tienen efecto en la extensión de la absorción.

En caso de olvidar tomar una dosis tomarla en cuanto se acuerde. Sin embargo, si casi es hora de la próxima dosis, debe omitirse la dosis olvidada y el paciente debe seguir con su programación de dosis regular. La dosis no debe ser doble por que con dosis diarias por encima de la dosis recomendada de 2,5 mg se observó sobre-proporcionalidad en la exposición sistémica.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Premenopausia; embarazo, lactancia.

ADVERTENCIAS

No se han descrito hasta el momento.

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Femara® no se ha investigado en pacientes con clearance de creatinina <10 mL/min. La relación potencial costo/beneficios para estas pacientes debe ser cuidadosamente evaluada antes de la administración de Femara®.

Insuficiencia hepática

En pacientes con alteración severa de la función hepática (score C de Child-Pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal se duplicaron comparados con las voluntarias sanas. Estas pacientes deben, por lo tanto, estar bajo estricto control médico.

Efectos óseos

Se han registrado casos de osteoporosis y fracturas óseas con el uso de Femara®. Por consiguiente, se recomienda controlar el estado óseo general durante el tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS" Y "Farmacodinamia").

Interacciones

Letrozol es mayoritariamente metabolizado en el hígado y el citocromo P450 enzimas CYP3A4 y CYP2A6 son los intermediarios para el clearance de Letrozol. Por ello, la eliminación sistémica del Letrozol puede ser influenciada por medicamentos que se sabe que afectan a CYP3A4 y CYP2A6. El metabolismo de Letrozol parece tener una baja afinidad por CYP3A4 porque la enzima no puede ser saturada a concentraciones más de 150 veces más altas

19377



que la dosis observada en plasma para Letrozol en estado estacionario en la situación clínica típica.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones en suero de Letrozol.

Los inhibidores de la actividad de CYP3A4 y CYP2A6 pueden disminuir el metabolismo de letrozol y por ello incrementar las concentraciones plasmáticas de letrozol. La administración concomitante de medicamentos que inhiban potentemente estas enzimas (inhibidores fuertes de CYP3A4; incluyendo pero no limitado a ketoconazole, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina); CYP2A6 (por ejemplo metoxsaleno) pueden incrementar la exposición a letrozol. Por ello se recomienda precaución en pacientes para los cuales inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2A6 son indicados.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones en suero de Letrozol

Los inductores de la actividad de CYP3A4 pueden incrementar el metabolismo de Letrozol y por ello disminuir las concentraciones plasmáticas de Letrozol. La administración concomitante de medicamentos que inducen a CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de "San Juan") pueden reducir la exposición a Letrozol. Por ello se recomienda precaución en pacientes a los cuales se les indicó inductores potentes de CYP3A4. No se conocen inductores para CYP2A6.

La co-administración de Femara® (2,5 mg) y Tamoxifeno 20 mg diarios resultó en la reducción de los niveles plasmáticos de letrozol por 38% promedio. La experiencia clínica en estudios de cáncer de mama de segunda línea indica que ni el efecto terapéutico del tratamiento con Femera® o la ocurrencia de reacciones adversas se incrementa si Femera® es administrado inmediatamente después de Tamoxifeno. El mecanismo de esta interacción es desconocido.

Medicamentos que puede tener sus concentraciones séricas sistémicas alteradas por Letrozol.

In vitro, Letrozol inhibe la isoenzima CYP2A6 citocromo P450 y, moderadamente, CYP2C19, pero la relevancia clínica es desconocida. Se recomienda precaución al administrar concomitantemente Letrozol con productos medicinales los cuales su eliminación sea dependiente de CYP2C19 y los que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo fenitoína, clopidrogel) No se conoce sustrato con índice terapéutico estrecho para CYP2A6.

Estudios de interacción clínica con cimetidina (un inhibidor no específico de CYP2C19 y CYP3A4 y warfarina (sustrato sensitivo de CYP2C9 con ventana terapéutica estrecha y comúnmente utilizado como co-medicamento en la población blanco de Letrozol) indicó que la co-adminitración de Femara® con estos medicamentos no resultan en interacciones clínicamente significantes.

Una revisión de la base de datos de estudios clínicos indicaron no tener evidencia de otras interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos comúnmente prescritos.

La co-administración de Femara® con Tamoxifeno, otros anti-estrógenos o tratamientos que contengan estrógeno deben evitarse ya que estas sustancias pueden disminuir la acción farmacológica del Letrozol. El mecanismo de esta interacción es desconocido.

Embarazo y lactancia

Femara® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Han sido reportados casos aislados de defectos en el nacimiento (fusión labial, genitales ambiguos) en mujeres embarazadas expuestas a Femara®



Mujeres en edad de procrear (medidas anticonceptivas, si aplica)

Hubo reportes post-marketing de abortos espontáneos y anomalías congénitas en ~~infantes~~ cuyas madres habían tomado Femara®. En caso de que la paciente —incluidas las mujeres perimenopáusicas o que recientemente hayan entrado en la postmenopausia— pueda quedar embarazada, el médico debe comentar la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adecuados hasta que se haya establecido por completo el estado posmenopáusico (ver “Datos de toxicidad preclínica”).

Estado menopáusico

En pacientes en las cuales el estado menopáusico no es claro, los niveles de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y/o estradiol deben ser medidos antes de iniciar el tratamiento con Femara®. Sólo mujeres con estados endócrino post-menopáusico deben recibir Femara®.

Fertilidad

La acción farmacológica del Letrozol es reducir la producción de estrógeno mediante la inhibición de la aromatasas. En mujeres pre-menopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos lleva a incrementar los niveles de gonadotropina (LH, FSH). El incremento en los niveles de FSH estimula el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y el uso de maquinarias

Ya que se ha observado astenia y mareos con el uso de Femara® y se ha reportado somnolencia en forma infrecuente, debe advertirse a las pacientes que deben tener precaución para la operación de maquinarias o la conducción de un vehículo.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En general, Femara® ha sido siempre bien tolerado en todos los estudios como tratamiento de primera y de segunda línea del cáncer de mama avanzado, y como tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano o como tratamiento adyuvante extendido en mujeres que habían recibido un tratamiento estándar previo con tamoxifeno. Cerca de un tercio de las pacientes que recibieron Femara® en contextos de neoadyuvancia y enfermedad metastásica, aproximadamente el 75% de las pacientes en adyuvancia (tanto en los grupos de Femara® como de tamoxifeno a una mediana de duración del tratamiento de 60 meses) y aproximadamente un 80% de las pacientes en adyuvancia post tamoxifeno (tanto en el grupo de Femara® como en el del placebo a una mediana de duración del tratamiento de 60 meses) experimentaron reacciones adversas. Por lo general, las reacciones adversas observadas eran de naturaleza leve o moderada y la mayoría guardaba relación con la deprivación de estrógenos.

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron rubores o sofocos, artralgias, náuseas y fatiga. Muchas de las reacciones adversas pueden atribuirse a los consabidos efectos de la deprivación de estrógenos (por ejemplo, rubores o sofocos, alopecia y sangrado vaginal).

Las reacciones farmacológicas adversas observadas en el transcurso de los estudios clínicos y tras la comercialización de Femara® se resumen en la tabla 9.

Tabla 9

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más habituales, según la convención siguiente: muy frecuentes (≥ 10%); frecuentes (≥ 1%, a < 10%); infrecuentes (≥ 0,1% / < 1%); raras (≥ 0,01%, < 0,1%); muy raras (< 0,01%), desconocido (no pueden ser estimados de los datos disponibles)

5

Infecciones e infestaciones

Infrecuente

Infección de las vías urinarias.

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

Infrecuente

Dolor tumoral.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Infrecuente

Leucopenia.

Trastornos del sistema inmune

Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente

Frecuente

hipercolesterolemia
Anorexia, aumento del apetito,

Trastornos psíquicos

Frecuente

Infrecuente

Depresión
Ansiedad (incluyendo nerviosismo),
irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente

Infrecuente

Cefalea, mareo.
Somnolencia, insomnio, pérdida de memoria,
disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia),
disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome
del túnel carpiano.

Trastornos de la vista

Infrecuente

Cataratas, irritación ocular, vista borrosa

Trastornos cardíacos

Infrecuente

Palpitaciones, taquicardia, eventos isquémicos
cardíacos (incluyendo nueva o empeoramiento
de angina, angina requiriendo cirugía, infarto
del miocardio e isquemia miocárdica)

Trastornos vasculares

Muy frecuentes

Frecuente

Infrecuente

Ruborización caliente
Hipertensión
Tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis
superficial y profunda),
Embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto
cerebral.

Raras

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Infrecuente

Disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente

Náuseas, vómitos, dispepsia, constipación, diarrea, dolor abdominal.

Infrecuente

, estomatitis, sequedad bucal.

Trastornos hepatobiliares

Infrecuente

Enzimas hepáticas elevadas

Muy raros

Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Muy frecuente

Incremento de la traspiración

Frecuente

Alopecia, exantema (incluyendo exantema eritematoso, maculopapular, psoriaforme y vesicular), piel seca.

Infrecuente

Prurito, urticaria.

Muy raras

Angioedema, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme.

Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo

Muy frecuente

Artralgia.

Frecuente

Mialgia, dolor óseo¹, osteoporosis, fracturas óseas.

Infrecuente

Artritis

Frecuencia desconocida

Dedo gatillo

Trastornos renales y urinarios

Infrecuente

Aumento de la frecuencia miccional.

Trastornos del aparato reproductor y mamarios

Frecuentes

Sangrado vaginal

Infrecuente

, flujo vaginal, sequedad vaginal, mastalgia.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Muy frecuente

Fatiga (incluyendo astenia, malestar).

Frecuente

Edema periférico.

Infrecuente

Pirexia, sequedad de las mucosas, sed.

Pruebas complementarias

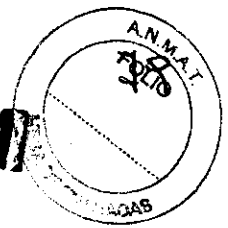
Frecuente

Aumento de peso.

Infrecuente

Pérdida de peso.

19317



1 reacciones adversas reportadas sólo en el escenario metastásico

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas cardíacas

En adyuvancia, además de la data presentada en la Tabla 10, los siguientes eventos adversos fueron reportados para Femara® y Tamoxifeno, respectivamente (duración media del tratamiento de 5 años): angina requiriendo cirugía (1.0% vs. 1.0%); Falla cardíaca (1.1% vs. 0.6%); hipertensión (5.6% vs. 5.7%); accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio (2.1% vs. 1.9%).

En la adyuvancia extendida para Femara® (duración mediana del tratamiento de 5 años) y placebo (duración mediana del tratamiento de 3 años), respectivamente fueron reportados: angina requiriendo cirugía (0.8% vs. 0.6%); nueva o empeoramiento de angina (1,4% vs. 1,0%); infarto del miocardio (1.0% vs 0,7%); evento tromboembólico* (0,9% vs. 0.3%); ataque/ataque isquémico transitorio* (1.5% vs. 0,8%)

Los eventos marcados con * fueron estadísticamente significativos entre las ramas de tratamiento

Reacciones adversas musculoesqueléticos

Para datos de seguridad musculo esqueléticos para adyuvancia por favor referirse a la Tabla 10.

En adyuvancia extendida, pacientes tratados con Femera® experimentaron significativamente más fracturas de huesos u osteoporosis (fracturas de hueso, 10,4% y osteoporosis, 12,2%) que pacientes en la rama placebo (5,8% y 6,4%, respectivamente). La mediana de duración del tratamiento fue de 5 años para Femara®, comparado con 3 años para placebo.

SOBREDOSIFICACION

Se han informado casos aislados de sobredosificación con Femara®. No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

*Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:*

(011) 4962-2247/6666 - Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

INFORMACION PARA LA PACIENTE

Por favor, lea cuidadosamente la información referida a este producto antes de dar comienzo al tratamiento con Femara®. Si usted tiene dudas, pregunte a su médico.

¿QUÉ ES FEMARA®?

Femara® contiene un componente activo denominado letrozol. Pertenece a una familia de medicamentos denominados inhibidores de la aromatasa. Es un tratamiento hormonal (o "endocrino") del cáncer de mama.

Se halla disponible en la forma siguiente:

Comprimidos recubiertos de 2,5 mg de letrozol.

3


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Femara® contiene asimismo otros componentes, necesarios para la fabricación de los comprimidos. Dichos componentes son sílice anhídrica coloidal, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón de glicolato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

Para qué se utiliza Femara®

Femara® se utiliza para:

- Prevenir la recurrencia del cáncer de mama como primer tratamiento tras la cirugía de mama o después de un tratamiento con tamoxifeno.
- Prevenir la diseminación del tumor a otras partes del organismo en pacientes que tienen enfermedad avanzada.
- Tratar el cáncer de mama localizado antes de la cirugía mamaria.

Femara® se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama con receptores positivos de estrógenos y/o progesterona en mujeres posmenopáusicas por causas naturales o inducidas.

Cómo actúa Femara®

Los estrógenos —las hormonas sexuales femeninas— a menudo estimulan el crecimiento del cáncer de mama. Femara® reduce la cantidad de estrógenos bloqueando una enzima (la “aromatasa”) que interviene en la producción de estrógenos, y por lo tanto, tal vez bloquee el crecimiento del cáncer de mama cuyo crecimiento depende de los estrógenos. En consecuencia, las células tumorales crecen más lentamente o dejan de crecer o de diseminarse a otras partes del cuerpo.

Control durante el tratamiento con Femara®

Femara® sólo debe tomarse bajo supervisión médica estricta.

El médico controlará de forma regular su enfermedad para comprobar si el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

También es posible que el médico quiera evaluar el estado de sus huesos, dado que este medicamento puede hacer que los huesos se hagan menos densos o se debiliten (osteoporosis).

Consulte al médico si tiene cualquier duda sobre cómo actúa Femara® o el motivo por el cual se lo haya recetado.

ANTES DE INGERIR FEMARA®

Es importante que usted informe a su médico si presenta otros problemas médicos o si está recibiendo otras medicaciones.

Asegúrese de que su médico sepa:

- si es alérgica (hipersensible) a letrozol o a cualquiera de los componentes de Femara®. Si usted piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.
- si usted todavía tiene menstruaciones
- si usted está embarazada o amamantando.

Si se diera alguna de estas circunstancias en su caso, avise a su médico antes de tomar Femara®.

Usted también debe informar a su médico si padece de lo que sigue:

- enfermedad importante en riñón o hígado.
- Si tiene historia de osteoporosis o fractura de huesos

Su nivel de hormonas puede ser controlado por su médico antes de que usted tome Femara® para asegurar que usted ha entrado en menopausia (cese de periodos).

El médico lo tomará en cuenta antes de su tratamiento con Femara® y durante éste.

19311



Toma de otros medicamentos

Indíquelo al médico si está tomando o ha recibido recientemente otros medicamentos, incluidos aquellos que haya conseguido sin receta médica. Esto incluye en particular:

- Tamoxifeno.
- Otros anti-estrógenos o terapias conteniendo estrógenos

Estas sustancias pueden disminuir la acción de Femara®.

Niñas y adolescentes (menores de 18 años)

Femara® no debe usarse en niñas ni adolescentes.

Pacientes mayores de 65 años:

Las pacientes mayores de 65 años pueden usar Femara® en las mismas dosis que el resto de las mujeres postmenopáusicas.

¿Qué sucede si usted está embarazada o amamantando?

Pida consejo de su médico o farmacéutico antes de tomar el medicamento.

Embarazo

- Femara® no debe ser usado durante el embarazo ya que el medicamento puede perjudicar a su hijo.
- Dado que Femara® sólo se recomienda en el caso de las mujeres posmenopáusicas, lo más probable es que las restricciones relacionadas con el embarazo no sean aplicables en su caso.
- Sin embargo, si hace poco que ha pasado la menopausia o si se encuentra usted en la perimenopausia, debe hablar con el médico sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos, ya que podría quedar embarazada.

Lactancia

No amamante durante el tratamiento con Femara®. Informe a su médico si esta en el periodo de lactancia.

Mujeres con potencial de procrear

Si usted recientemente tuvo periodos menstruales, usted debe discutir con su médico acerca de la necesidad de un método anticonceptivo efectivo ya que tiene el potencial de quedar embarazada.

Si usted conduce un vehículo o usa maquinarias

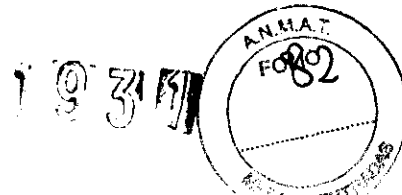
En caso de sufrir mareos, somnolencia o trastornos visuales, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Información sobre algunos ingredientes de Femara®

Femara® contiene lactosa (un azúcar de la leche). Si el médico le ha dicho que tiene intolerancia a la lactosa, póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

¿Cuánto Femara® tomar?

La dosis usual de Femara® 1 comprimido una vez por día



¿Cuándo tomar Femara®?

Tomar Femara® en el mismo momento todos los días ayudará a recordar cuando tomar el comprimido.

¿Cómo tomar Femara®?

El comprimido debe ser ingerido entero con un vaso de agua u otro líquido.

¿Por cuánto tiempo tomar Femara®?

Continúe tomando Femara® todos los días por el tiempo que su médico indique. Usted puede necesitar tomarlo por meses o años. Si usted tiene preguntas acerca de por cuánto tiempo seguir tomando Femara® consulte con su médico.

¿Qué sucede si usted ha ingerido más Femara® del que debe?

Si tomara demasiados comprimidos de Femara® o si alguna persona tomara accidentalmente los comprimidos, póngase en contacto con un médico o con el hospital para que le asesoren de inmediato. Muestre el envase de los comprimidos. Es posible que haya que instaurar tratamiento médico.

¿Qué sucede si usted pierde una dosis?

- Si es casi el horario para su próxima dosis (por ejemplo 2 o 3 horas), saltee la dosis perdida y tome la siguiente dosis cuando debería tomarla.
- De lo contrario, tome la dosis a penas recuerde y luego tome el siguiente comprimido normalmente.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis perdida.

Si dejara de tomar Femara®

No deje de tomar Femara® a no ser que el médico se lo indique.

Posibles efectos secundarios

Como ocurre con todos los medicamentos, las pacientes tomando Femara® pueden experimentar efectos secundarios, aunque no afectan a todas las personas que lo toman. La mayoría de los efectos secundarios son leves o moderados, y en general desaparecen pocos días o semanas después del tratamiento.

Algunos de ellos, como sofocos, pérdida de pelo o hemorragia vaginal, pueden deberse a la falta de estrógenos en el organismo.

No se alarme por la siguiente lista de efectos secundarios. Es posible que usted no sufra ninguno de ellos.

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, las cuales se definen así:

Muy frecuentes	Afectan a más de 1 en 10 pacientes
Frecuentes	Afectan entre 1 y 10 cada 100 pacientes
Infrecuentes	Afectan entre 1 y 10 cada 1000 pacientes
Raros	Afectan entre 1 y 10 cada 10000
Muy raros	s afectan menos de 1 cada 10000 pacientes
Desconocidos	La frecuencia no puede ser establecida de los datos disponibles

Algunos efectos pueden ser graves

- Debilidad o parálisis de las extremidades o la cara, dificultad para hablar (signos de accidente cerebrovascular).
- Dolor torácico opresivo o dolor súbito en el brazo o la pierna (pie) (signos de una enfermedad cardíaca, como un infarto de miocardio).
- Hinchazón y enrojecimiento a lo largo de una vena, con gran sensibilidad y posiblemente dolor al tacto (signos de tromboflebitis).
- Dificultad respiratoria, dolor torácico, desmayo, taquicardia, coloración azulada de la piel (signos de formación de coágulos sanguíneos, como la embolia pulmonar).
- Hinchazón de brazos, manos, pies, tobillos u otras partes del cuerpo (signos de edema).
- Hinchazón principalmente de cara y garganta (signos de reacción alérgica)
- Fiebre intensa, escalofríos o úlceras bucales debidos a infecciones (signos de una disminución del número de glóbulos blancos).
- Visión borrosa (signo de cataratas).
- Ojos y piel amarillentos, náuseas, pérdida del apetito, orina oscura (signos de hepatitis).
- Erupción, piel roja, ampollas en los labios, ojos y boca, descamación de la piel, fiebre (signos de desordenes cutáneos).

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes (Niveles incrementados de colesterol (hipercolesterolemia))

- Sofocos
- Incremento de la transpiración
- Fatiga (incluyendo debilidad y malestar (generalmente no sentirse bien))
- Dolor en huesos y articulaciones (artralgia)

Algunos efectos secundarios son frecuentes

- Cefalea.
- Erupción.
- Mareos.
- Trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, indigestión, constipación, diarrea.
- Aumento o pérdida del apetito.
- Dolor muscular.
- Pérdida de la densidad o debilitamiento de los huesos (osteoporosis) que en algunos casos puede llevar a fracturas óseas.
- Depresión.
- Aumento de peso.
- Pérdida de pelo.
- Sangrado vaginal
- Piel seca
- Aumento de la presión sanguínea (hipertensión)
- Dolor abdominal

Algunos efectos secundarios son infrecuentes

- Trastornos nerviosos como ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, somnolencia, problemas de la memoria, insomnio.
- Sensación de dolor o quemado en las manos o muñecas (Síndrome de túnel carpiano)
- Sensibilidad física alterada (disestesia).



- Irritación ocular.
- Palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca
- Erupción con picazón (urticaria).
- Trastornos vaginales como flujo o sequedad.
- Rigidez articular (artritis).
- Dolor mamario.
- Fiebre.
- Sed, trastorno del gusto, sequedad de boca.
- Sequedad de mucosas.
- Pérdida de peso.
- Infección urinaria, aumento de la frecuencia de micción.
- Tos.
- Resultados anormales en las pruebas de función hepática (alteraciones en los análisis de sangre).

Efectos adversos con frecuencia desconocida

- Dedo gatillo, una condición en la cual su dedo o pulgar toma una posición torcida

Ante la aparición de cualquiera de estos efectos mencionados, consulte a su médico.
Si usted notara cualquier efecto secundario que no se haya mencionado en este folleto, comuníquese al médico.

Otra información importante

Esta medicación ha sido prescrita sólo para su problema en particular. No la dé a otras personas. No la use usted misma para otros problemas.

PRESENTACION

Envases conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No existen instrucciones específicas para su uso/manipulación.
Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 46.677

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Stein - Suiza.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Última revisión: 18/01/2013


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado