



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **3531**

BUENOS AIRES, **02 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016046-09-6 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: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 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 216 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **3531**

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: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 46.677 y Disposición N° 6667/97, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 51 a 74, 75 a 98 y 99 a 122.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6667/97 los prospectos autorizados por las fojas 51 a 74, 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; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **3531**

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-016046-09-6

DISPOSICION Nº

js

3531

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3531** 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:
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

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° 2845/09.-	Prospectos de fs. 51 a 74, 75 a 98 y 99 a 122, corresponde desglosar de fs. 51 a 74.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.677 en la Ciudad
de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010
02 JUL 2010

Expediente N° 1-0047-0000-016046-09-6

DISPOSICIÓN N°

js

3531

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

000051

ORIGINAL

3 3 3 7

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

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.

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

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

Tratamiento quirúrgico en mujeres posmenopáusicas que sufren cáncer de mama localizado con receptores hormonales positivos, a fin de facilitar la futura cirugía conservadora de la mama en pacientes que originalmente no se consideraron candidatas para ese tipo de cirugía. El tratamiento quirúrgico ulterior debe ajustarse a las normas asistenciales.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

Inhibidor no esteroide de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos); agente antineoplásico.

Farmacodinamia

La eliminación de los efectos estimulatorios mediados por los estrógenos es un prerrequisito de la respuesta en los casos en que el crecimiento del tejido neoplásico es estrógeno dependiente. En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos provienen sobre todo de la acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos suprarrenales -principalmente androstenediona y testosterona- a estrona y estradiol. La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el tejido

neoplásico mismo, por consiguiente, puede lograrse inhibiendo específicamente la enzima aromatasa.

Letrozol es un inhibidor no esteroide de la aromatasa. Inhibe la enzima aromatasa por unión competitiva al grupo hemo de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo cual conduce a una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.

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.

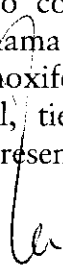

En las pacientes postmenopáusicas con neoplasia avanzada de mama, dosis diarias de 0,1 a 5 mg suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75% a 95% respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas. Con dosis de 0,5 mg y más altas, muchos valores 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 aromatasa. 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-hidroxiprogesterona 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 de primera línea

Se realizó un estudio clínico doble ciego controlado para comparar Femara® (2,5 mg) con tamoxifeno como terapia de primera línea en mujeres postmenopáusicas con neoplasia de mama localmente avanzada o metastásica. En 907 mujeres, Femara® fue superior a tamoxifeno en tiempo a la progresión (variable primaria) y la respuesta objetiva global, tiempo a la falla terapéutica y beneficio clínico. Los resultados específicos se presentan en la tabla 1:

Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Química Farmacéutica
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
MN 14840
Director Técnico

Tabla 1: Resultados de seguimiento (mediana de duración: 32 meses)

	Femara®	Tamoxifeno	Valor de P
Tiempo hasta la progresión (mediana)	9,4 meses	6,0 meses	<0,0001
Respuesta neoplásica objetiva global (tasa)	32%	21%	0,0002
Duración de la respuesta neoplásica objetiva global (mediana)	25 meses	23 meses	0,0578
Tiempo hasta la falla terapéutica (mediana)	9,1 meses	5,7 meses	<0,0001
Beneficio clínico (tasa)	50 %	38 %	0,0004

Tanto el tiempo hasta la progresión como la tasa de respuesta objetiva fueron significativamente más largos o mayores con Femara® que con tamoxifeno, con independencia del estado de receptor (tabla 2).

Tabla 2: Estado de los receptores

	Femara®	Tamoxifeno	Valor de P
Estado de los receptores:			
RE y/o RPg+:			
Tiempo hasta la progresión (mediana)	9,4 meses	6,0 meses	<0,0001
Tasa de respuesta global	33 %	22 %	0,0019
Desconocido/negativo:			
Tiempo hasta la progresión (mediana)	9,2 meses	6,0 meses	0,0402
Tasa de respuesta global	30 %	20 %	0,0309

RE: receptor de estrógeno
 RPg: receptor de progesterona

En la tabla 3 se indica la eficacia según la localización dominante de la enfermedad.


 Novartis Argentina S.A.
 Elsa Orosa
 Química Farmacéutica
 Apoderada


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jerónic
 MN 14840
 Director Técnico

3531



Tabla 3: Eficacia según la localización dominante de la enfermedad

Localización dominante de la enfermedad	Femara® n=453	tamoxifeno n=454	Valor de P
Partes blandas:	n=113	n=115	
Tiempo hasta la progresión (mediana)	12,1 meses	6,4 meses	0,0456
Respuesta neoplásica objetiva global	50 %	34 %	0,0171
Hueso:	n=145	n=131	
Tiempo hasta la progresión (mediana)	9,5 meses	6,2 meses	0,0262
Respuesta neoplásica objetiva global	23 %	15 %	0,0891
Visceras:	n=195	n=208	
Tiempo hasta la progresión (mediana)	8,3 meses	4,6 meses	0,0005
Respuesta neoplásica objetiva global	28 %	17 %	0,0095
Metástasis hepática:	n=60	n=55	
Tiempo hasta la progresión (mediana)	3,8 meses	3,0 meses	0,0232
Respuesta neoplásica objetiva global	10 %	11 %	0,8735
Tasa de beneficio clínico global	28 %	16 %	0,1292
Sobrevida global (mediana) (incluidos los cruzamientos)	19 meses	12 meses	0,0727

Nota: «Metástasis hepática» es un subgrupo de pacientes en el que la enfermedad se localiza predominantemente en las vísceras.

El diseño del estudio permitía a las pacientes cruzar de tratamiento, si se observaba progresión, o abandonar el estudio. Cerca del 50% de pacientes se pasó al otro grupo de tratamiento y el cruzamiento se había casi completado a los 36 meses. La mediana de tiempo transcurrido hasta el cambio de tratamiento fue de 17 meses (Femara® a tamoxifeno) y de 13 meses (tamoxifeno a Femara®). Como tratamiento de primera línea en pacientes con neoplasia de mama avanzada, Femara® se asocia a una mayor supervivencia temprana en comparación con tamoxifeno. La mediana de supervivencia fue de 34 meses con Femara® y de 30 meses con tamoxifeno. Un número significativamente mayor de pacientes que recibieron Femara® versus tamoxifeno seguían vivos durante los primeros 24 meses del estudio (prueba de rango logarítmico repetida), ver la tabla 4.

Tabla 4: Supervivencia global – pacientes vivos, pacientes muertas y pacientes que cambiaron de tratamiento

Meses	Femara® n=458			Tamoxifeno n=458			Rango logarítmico
	Vivas	Muertas	Cruzadas a tamoxifeno	Vivas	Muertas	Cruzadas a Femara®	Valor de P
6	426	31	51	406	52	74	0,0167
12	378	79	129	343	114	145	0,0038
18	341	115	185	297	159	179	0,0010
24	286	166	208	263	193	198	0,0246
30	241	209	225	227	227	217	0,0826

Meses	Femara® n=458			Tamoxifeno n=458			Rango logarítmico
	Vivas	Muertas	Cruzadas a tamoxifeno	Vivas	Muertas	Cruzadas a Femara®	Valor de P
36	156	243	233	169	251	224	0,2237
42	70	267	238	85	266	226	0,4820
48	24	277		27	272	228	0,6413
54	6	277		6	276		*0,5303

* Valor de P en la prueba de rango logarítmico

Los efectos del tratamiento analizados por la covariable «tratamiento antiestrogénico adyuvante previo» se detallan en la tabla 5.

Tabla 5: Resultados según la administración de un tratamiento antiestrogénico adyuvante previo

Criterio de valoración	Hormonoterapia previa			Ausencia de hormonoterapia previa		
	Femara® n=84	Tamoxifeno n=83	Valor de P	Femara® n=369	Tamoxifeno n=371	Valor de P
Tiempo hasta la progresión (mediana)	8,9 meses	5,9 meses	0,0033	9,5 meses	6,0 meses	0,0003
Respuesta neoplásica objetiva global	26 %	8 %	0,0038	33 %	24 %	0,0039
Beneficio clínico	46 %	31 %	0,0464	51 %	40 %	0,0026
	n=86	n=83	-	n=372	n=375	-
Sobrevida global (mediana) (incluido el cruzamiento de tratamiento)	28 meses	30 meses	0,6558	34 meses	30 meses	0,3756
	n=45	n=43	-	n=174	n=186	-
Sobrevida con el tratamiento de primera línea (pacientes que no cruzaron de tratamiento) (mediana)	33 meses	18 meses	-	33 meses	19 meses	-

En las pacientes que no cruzaron al otro grupo terapéutico, la mediana de supervivencia fue de 35 meses con Femara® (n=219, IC 95%: 29 a 43 meses) frente a 20 meses con tamoxifeno (n=229, IC 95%: 16 a 26 meses).

La duración total del tratamiento endocrino (tiempo hasta la quimioterapia) fue significativamente mayor con Femara® (mediana de 16,3 meses, IC 95 %: 15 a 18 meses) que con tamoxifeno (mediana de 9,3 meses, IC 95%: 8 a 12 meses) (*p* del rango logarítmico=0,0047).

El deterioro de la escala de Karnofsky (KPS, *Karnofsky Performance Score*) en 20 puntos o más se observó en un número significativamente menor de pacientes que recibieron Femara® como tratamiento de primera línea (19%) que en las pacientes que recibieron tamoxifeno como tratamiento de primera línea (25%) (*odds ratio*, *p*=0,0208).

Tratamiento de segunda línea

En dos estudios clínicos bien controlados, realizados en mujeres postmenopáusicas con neoplasia de mama avanzada previamente tratada con antiestrógenos, se compararon dos dosis de Femara® (0,5 mg y 2,5 mg) con acetato de megestrol en uno y con aminoglutetimida en el otro.

Al comparar con el acetato de megestrol, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de Femara® 2,5 mg en la tasa de respuesta neoplásica objetiva global (24% vs 16%, $p=0,04$) y en el tiempo a la falla terapéutica ($p=0,04$). No hubo diferencia significativa, entre el Femara® 2,5 mg y el acetato de megestrol en el tiempo a la progresión ($p=0,07$). La sobrevida global no fue significativamente diferente entre las dos ramas ($p=0,2$).

En el segundo estudio, Femara® 2,5 mg fue estadísticamente superior a la aminoglutetimida en el tiempo a la progresión ($p=0,008$), tiempo a la falla terapéutica ($p=0,003$) y sobrevida global ($p=0,002$). La tasa de respuesta no fue significativamente diferente entre Femara® 2,5 mg y la aminoglutetimida ($p=0,06$).

Tratamiento preoperatorio

Se llevó a cabo un estudio clínico doble ciego en 337 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama asignadas al azar a Femara® 2,5 mg durante 4 meses o tamoxifeno durante 4 meses. Al ingreso al estudio, todas las pacientes presentaban estadios de tumor T2-T4c, NO-2, MO, ER, y/o PgR positivos y ninguna de estas pacientes habría sido candidata para cirugía conservadora de la mama. Basándose en la evaluación clínica, en las pacientes tratadas con Femara® se observó un 55% de respuestas objetivas frente a un 36% en pacientes tratadas con tamoxifeno ($p<0,001$). Estos resultados fueron confirmados en forma consistente con ecografía ($p=0,042$) y mamografía ($p<0,001$) siendo la evaluación de respuesta más conservadora. Esta respuesta se reflejó en un número estadísticamente significativo más elevado de pacientes del grupo de Femara®, que por el tratamiento se volvieron candidatas a, y les fue realizado tratamiento conservador de la mama (45% de las pacientes en el grupo de Femara® frente a 35% de pacientes en el grupo de tamoxifeno, $p=0,022$). Durante los 4 meses de tratamiento preoperatorio, 12% de las pacientes tratadas con Femara®, y 17% de las tratadas con tamoxifeno presentaron progresión de la enfermedad evidenciada clínicamente.

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 que fueron objeto de una resección quirúrgica del 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.

Este estudio fue diseñado para investigar dos preguntas principalmente: si Femara® por 5 años de tratamiento era superior al tamoxifeno por 5 años (el análisis central primario y el análisis de los brazos de monoterapia), y si el cruce de la terapia endocrina luego de dos años fue superior a continuar con la misma terapia hasta completar un total de 5 años de tratamiento (análisis de los tratamientos secuenciales).

3531

000057
ORIGINAL

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 la metástasis a distancia (TMD).

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

Los datos de la tabla 6 reflejan los resultados del análisis central primario (ACP) e incluyen datos de los brazos no cruzados (brazos A y B) junto con los datos truncados de 30 días después de la rotación a los dos brazos cruzados (brazo C y D). Este análisis fue conducido con una mediana de duración del tratamiento de 24 meses y una mediana de seguimiento de 26 meses. Femara® por 5 años fue superior al tamoxifeno en todos los objetivos excepto en sobrevida global y en Cáncer de mama contralateral.

Tabla 6 Sobrevida Libre de Enfermedad y Sobrevida Global (ACP Población ITT) a una mediana de seguimiento de 26 meses

	Femara® N=4003	Tamoxifeno N=4007	Hazard Ratio (95% IC)	Valor de p ¹
Sobrevida Libre de Enfermedad (primario)				
- eventos (total por definición del protocolo)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Tiempo a las metástasis a distancia (secundario)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Sobrevida Libre de Enfermedad a Distancia (secundario)	265	318	0,82 (0,70; 0,97)	0,0204
Sobrevida Global (secundario)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
- numero de muertes (total)				
Sobrevida libre de Enfermedad sistémica (secundario)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Cancer de mama contralateral (invasivo) (secundario)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

IC = Intervalo de Confianza,

¹ Logrank test, estratificado por la opción de la randomización y el uso previo de quimioterapia adyuvante

Resultados de eficacia del ABM en una mediana de seguimiento de 73 meses

El análisis de los brazos de monoterapia (ABM) que incluye los datos de los brazos de monoterapia solamente, provee la actualización de la eficacia de Femara® en monoterapia clínicamente apropiada a largo plazo comparada con la monoterapia de tamoxifeno (tabla 7). En el 2005, basado en los datos de ACP presentados en la tabla 6 y por las recomendaciones de Comité de Monitoreo de Datos independiente, se abrió el ciego de los brazos de monoterapia con tamoxifeno y se les permitió a los pacientes cruzarse a la rama de Femara®. El 26% de los pacientes randomizados a tamoxifeno eligieron cruzarse al tratamiento con Femara® (incluyendo un numero pequeño de pacientes que se cruzó a otro inhibidor de la aromatasas). Para explorar el impacto de este cruce selectivo, se resume un análisis censurado de seguimiento a la fecha del cruce selectivo (en el brazo de tamoxifeno) en el ABM (tabla 7).

En una mediana de seguimiento de 73 meses y una mediana de duración del tratamiento de 60 meses, el riesgo de SLE fue reducido significativamente con Femara® comparado con tamoxifeno (análisis ABM ITT: HR 0,88; IC 95% 0,78; 0,99; p=0,03; confirmando los resultados del ACP de 2005. El análisis censurado de SLE mostró un beneficio similar (HR 0,85; IC 95% 0,75; 0,96). De igual manera, la actualización del análisis confirmó la superioridad de Femara® en reducir el riesgo de eventos de sobrevida libre de enfermedad a distancia (HR 0,87; 0,76; 1,00) y en incrementar el

Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Química Farmacéutica
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lúcio Jeroncio
MN 14840
Director Técnico

tiempo a metástasis a distancia (HR 0,85, IC 95% 0,72; 1,00). Además, la sobrevida global tiende a ser significativa en el análisis ITT. El análisis censurado de la sobrevida global muestra un beneficio significativamente mayor a favor de Femara® (HR 0,82 IC 95% 0,70; 0,96).

Tabla 8 Sobrevida Libre de Enfermedad y Global (población ABM ITT) a una mediana de seguimiento de 73 meses

	Femara® N=2463	Tamoxifeno N=2459	Hazard Ratio (95% IC)	Valor de p ¹
Sobrevida Libre de Enfermedad (primario)				
- eventos (total por definición del protocolo)	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Tiempo a la metástasis a distancia (secundario)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Sobrevida libre de Enfermedad a Distancia (metástasis) (secundario)	385	432	0,87 (0,76; 1,00)	0,049
Sobrevida Global (secundario)				
- número de muertes (total)	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Sobrevida libre de Enfermedad Sistémica (secundario)	465	512	0,89 (0,79; 1,01)	0,065
Cáncer de mama Contralateral (invasivo) (secundario)	34	44	0,76 (0,49; 1,19)	0,2
SLE, análisis censurado	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	-
Sobrevida Global, análisis censurado	338	338	0,82 (0,70; 0,96)	-

IC = Intervalo de confianza,

¹ Logrank test, estratificado por opción de la randomización, y el uso de quimioterapia adyuvante

Análisis del tratamiento secuencial

El análisis del tratamiento secuencial (ATS) conducido a una mediana de seguimiento de 48 meses evaluó la segunda pregunta primaria del estudio. El análisis primario del ATS fue desde el cruce de tratamientos (o su equivalente del punto de tiempo en los brazos de monoterapia) + 30 días (AST-s) con una prueba de dos colas que aplica a datos emparejados a un nivel de 2,5%. Adicionalmente, los análisis exploratorios fueron conducidos desde la randomización (ATS-R) con una mediana de seguimiento de 67 meses, con los resultados de cada comparación resumidas por Hazard Ratios, e Intervalos de Confianza del 99%.

A una mediana de seguimiento de 48 meses, no hubo diferencias significativas en los objetivos, desde el cruce de tratamientos en el análisis de tratamiento secuencial con respecto a cada monoterapia (ejemplo [tamoxifeno 2 años seguido por] Femara® 3 años vs tamoxifeno más allá de los 2 años, SLE HR 0,89; IC 95% 0,68; 1,15 y [Femara® por 2 años seguido por] tamoxifeno 3 años vs Femara® más allá de 2 años, SLE HR 0,93; IC 97,5% 0,71; 1,22). A una mediana de seguimiento de 67 meses global, no hubo una diferencia significativa en ningún objetivo desde la randomización en el Análisis de tratamiento secuencial (ejemplo tamoxifeno 2 años seguido de Femara® 3 años, vs Femara® 5 años, SLE HR 1,10; IC 99% 0,86; 1,41; Femara® 2 años seguido por tamoxifeno 3 años vs Femara® 5 años, SLE HR 0,96 IC 99% 0,74; 1,24). No hubo evidencia de que la secuencia de Femara® y tamoxifeno fueses superior a Femara® solo por 5 años.

Datos de Seguridad a una mediana de duración del tratamiento de 60 meses

En el estudio BIG – 98 a una mediana de duración el tratamiento de 60 meses, los efectos colaterales vistos fueron consistentes con el perfil de seguridad de la droga. Ciertas reacciones adversas fueron prospectivamente especificadas para el análisis, basada en el conocimiento de las propiedades farmacológicas y de los perfiles de efectos colaterales de las dos drogas.

Los eventos adversos (EA) fueron analizados independientemente de la relación con la droga. La mayoría de los eventos adversos reportados (aproximadamente 75% de los pacientes reportaron 1 o más EA) fueron grado 1 y grado 2 de los criterios de CTC versión 2,0/CTCAE versión 3,0. Cuando se consideran todos los grados durante el tratamiento de estudio, una incidencia mayor de eventos fue observada en Femara® en comparación con tamoxifeno en relación con hipercolesterolemia (52% vs 29%), fracturas (10,1% vs 7,1%) infarto de miocardio (1,0% vs 0,5%) , osteoporosis (5,1% vs 2,7%) y artralgia (25,2% vs 20,4%).

Una incidencia mayor fue observada en tamoxifeno comparación con Femara® en relación a los sofocoes (38% vs 33%), sudores nocturnos (17% vs 15%), sangrado vaginal (13% vs 5,2%) constipación (2,9% vs 2,0%), eventos tromboembólicos (3,6% vs 2,1%), hiperplasia de endometrio/cáncer (2,9% vs 0,3%) y desordenes de proliferación endometrial (1,8% vs 0,3%) .

Adyuvancia en cáncer de mama temprano, estudio D 2407

El estudio D2407 es una fase III, abierto, multicéntrico y randomizado, diseñado para comparar los efectos de la adyuvancia con letrozol y tamoxifeno en la densidad mineral ósea (DMO), los marcadores óseos y los perfiles lipídicos en ayunas. Un total de 262 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario resecaados hormono – sensible fueron randomizados a letrozol 2,5 mg diarios por 5 años o tamoxifeno 20 mg diarios por 2 años seguido por 3 años con letrozol 2,5 mg diarios.

El objetivo primario fue comparar los efectos en la espina lumbar DMO en (L2-L4) con letrozol vs tamoxifeno, evaluando el cambio porcentual desde la evaluación basal a los dos años de la DMO en la columna lumbar.

A 24 meses, la DMO de la columna lumbar (L2–L4) mostró una mediana de reducción del 4,1% en el brazo de letrozol comparado con una mediana de incremento del 0,3% en el brazo de tamoxifeno (diferencia = 4,4%). A dos años, globalmente la diferencia mediana del cambio de la DMO en la columna lumbar entre el letrozol y el tamoxifeno fue estadísticamente significativo a favor del tamoxifeno ($p < 0,0001$). El dato actual indica que ningún paciente con una DMO basal normal se transforma en osteoporótico a los 2 años y solo 1 paciente con osteopenia a la evaluación basal (T score de -1,9) desarrolló osteoporosis durante el periodo de tratamiento (evaluación por revisión central).

Los resultados de la DMO de la cadera fueron similares a aquellos de la columna lumbar. Sin embargo las diferencias ,fueron menos pronunciadas. A los dos años , una diferencia significativa a favor del tamoxifeno fue observada en la seguridad de la población global evaluada por DMO y en todas las categorías de estratificación ($p=0,0001$). Durante el período de 2 años, fueron reportadas fracturas por 20 pacientes (15%) en el brazo de letrozol y 22 pacientes (17%) en el brazo de tamoxifeno.

En el brazo de tamoxifeno, la mediana de los niveles de colesterol total decrecieron en un 16% luego de 6 meses, comparado con el basal; y se observó un decrecimiento similar en las visitas subsecuentes hasta los 24 meses. En el brazo de letrozol, la

mediana de los niveles de colesterol total fueron relativamente estables en el tiempo, con un incremento no significativo a una única visita. Las diferencias entre los 2 brazos fueron estadísticamente significativas a favor del tamoxifeno en cada punto del tiempo ($p < 0,0001$).

Tratamiento de adyuvancia extendida

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (CFEM345G MA-17) realizado en más de 5100 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama primario y presencia confirmada o desconocida de receptores, las pacientes que no presentaban enfermedad neoplásica tras completar el tratamiento adyuvante con tamoxifeno (de 4,5 a 6 años) fueron asignadas de forma aleatoria al grupo de Femara® o del placebo.

El análisis principal llevado a cabo durante un período de seguimiento de una mediana de 28 meses (el 25% de las pacientes fueron objeto de un seguimiento de hasta 38 meses) indicó que Femara® redujo significativamente el riesgo de recidiva en un 42% en comparación con el placebo (razón de riesgos instantáneos *-hazard ratio-* o RRI: 0,58; $p=0,00003$). La sensibilidad del análisis confirmó la solidez de los datos. El beneficio estadísticamente significativo con respecto a la SLE a favor de letrozol se observó con independencia del estado ganglionar (ganglios no afectados, RRI: 0,48, $p=0,002$; ganglios afectados, RRI: 0,61, $p=0,002$), o quimioterapia previa.

El comité independiente de Monitoreo de Seguridad y Datos recomendó que las mujeres que estuviesen libres de enfermedad en la rama placebo fueran autorizadas a cruzarse a la rama de Femara® por hasta 5 años cuando el estudio fue desenmascarado en el 2003. En la actualización, análisis final conducido en el 2008, 1551 mujeres (60% de las cuales eran elegibles de cruzarse) se cruzaron de la rama placebo a Femara®, a una mediana de tiempo de 31 meses después de completar el tratamiento adyuvante con tamoxifeno. La mediana de duración de Femara® después del cruce fue de 40 meses.

La actualización del análisis final conducido a una mediana de seguimiento de 62 meses confirmó la reducción significativa en el riesgo de recurrencia por cáncer de mama con Femara® comparado con placebo, a pesar del 60% de las pacientes elegibles en la rama placebo de cruzarse al tratamiento con Femara® luego de romper el ciego del tratamiento. En el brazo de Femara®, la mediana de duración del tratamiento fue de 60 meses; en la rama placebo, la mediana de duración de tratamiento fue de 37 meses. La tasa especificada en el protocolo a 4 años de SLE fue idéntica en el brazo de Femara® para ambos análisis (el del 2004 y el 2008), confirmando la estabilidad de los datos y la robustez de la efectividad de Femara® a largo plazo. En la rama placebo, el incremento en la tasa de SLE a 4 años en un análisis actualizado refleja claramente el impacto del 60% de los pacientes que se cruzaron a Femara®. Este cruce también cuenta en la aparente dilución en la diferencia de tratamiento.

En el análisis original, con respecto al criterio de valoración secundario, la sobrevida global, hubo un total de 113 fallecimientos (51 en el grupo de Femara®, 62 en el del placebo). En materia de sobrevida global, no se apreció diferencia significativa entre tratamientos (RRI: 0,82; $p=0,29$). En las pacientes con afectación ganglionar, Femara® redujo de forma significativa el riesgo de mortalidad por cualquier causa en un 40% (RRI: 0,61; $p=0,035$), pero no se observó ninguna diferencia significativa en las pacientes sin afectación ganglionar (RRI: 1,36; $p=0,385$), ni tampoco en las pacientes con quimioterapia previa o sin quimioterapia previa. Los resultados se resumen en las tablas 8 y 9:

Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Química Farmacéutica
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
MN 14840
Director Técnico

Tabla 8 SLE y SG (ITT población modificada)

	Análisis 2004: mediana de seguimiento de 28 meses			Análisis 2008 actualizado final ¹ – mediana de seguimiento de 62 meses		
	Letrozol	Placebo	HR (95% IC) ²	Letrozol	Placebo	HR (95% IC) ²
	N=2582	N=2586	P value	N=2582	N=2586	P value
Sobrevida Libre de Enfermedad (según definición del protocolo)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) 0,001
Tasa SLE a 4 años	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sobrevida Libre de Enfermedad incluyendo muertes por cualquier causa						
Eventos	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0.62 (0,49; 0,78) 0,00003	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0.89 (0,77; 1,03) 0,120
Tasa SLE 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) 0,003	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0.88 (0,70; 1,10) 0,246
Sobrevida global						
Muertes	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0.82 (0,56; 1,19) 0,291	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1.13 (0,95; 1,36) 0,175
Muertes ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)
Cáncer de mama Contralateral						
Invasivo (total)	15 (0,6%)	25 (1,0%)	0.60 (0,31; 1,14) 0,117	33 (1,3%)	51 (2,0%)	0,64 ⁷ (0,41; 1,00) 0,049

HR = Hazards ratio; ICI =Intervalo de Confianza

¹ Cuando el ciego se rompió en el estudio en el año 2003, 1551 pacientes en el brazo randomizado a placebo (60% de aquellos elegibles para cruzar de tratamiento, es decir, aquellos que estuvieron libres de enfermedad) cruzaron a letrozol con una mediana a la randomización de 31 meses . El análisis presentado aquí ignoró el cruce bajo un principio de intención de tratar.

² estratificado por el status de los receptores, status ganglionar y quimioterapia adyuvante previa

³ Definición por protocolo de eventos para Sobrevida Libre de Enfermedad : recurrencia loco regional, metástasis a distancia o cáncer de mama contralateral .

⁴ Análisis exploratorio, censurando los tiempos de seguimiento a la fecha del cruce en el brazo de placebo (en el caso de haya ocurrido).

⁵ Mediana de seguimiento a 62 meses.

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

⁷ Odds ratio e IC 95% para los odds ratio.

Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Química Farmacéutica
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerencic
MN 14840
Director Técnico

3 5 3 1



Tabla 9 Sobrevida Libre de Enfermedad y Sobrevida Global por status de receptores, status ganglionar y quimioterapia previa (población IIT modificada)

	Análisis del 2004 – mediana de seguimiento a 28 meses		Análisis del 2008 – mediana de seguimiento a 62 meses ¹	
	HR (95% IC) ²	P value	HR (95% IC) ²	P value
Sobrevida libre de Enfermedad (definición por protocolo)				
Status de receptores positivo	0,57 (0,44, 0,75)	0,00003	0,74 (0,62; 0,89)	0,001
Status ganglionar				
Negativo	0,48 (0,30; 0,78)	0,002	0,67 (0,49; 0,93)	0,015
Positivo	0,61 (0,44; 0,83)	0,002	0,78 (0,62; 0,97)	0,027
Quimioterapia				
Ninguna	0,58 (0,40; 0,84)	0,003	0,71 (0,54; 0,92)	0,010
Recibida	0,59 (0,41; 0,84)	0,003	0,79 (0,62; 1,01)	0,055
Sobrevida global				
Status ganglionar				
Negativo	1,36 (0,68; 2,71)	0,385	1,34 (0,99; 1,81)	0,058
Positivo	0,61 (0,38; 0,97)	0,035	0,96 (0,75; 1,21)	0,710

HR = Hazards ratio; IC = Intervalo de confianza

¹ Incluye el 60% de los pacientes elegibles que pasaron de placebo a letrozol luego de la ruptura del ciego en el 2003.

² De los modelos de análisis de regresión Cox.

En el análisis actualizado , como muestra la tabla 8 , hay una reducción significativa en los odds de cáncer contralateral de mama invasor con Femara® comparado con placebo, a pesar del 60% de las pacientes que se cruzaron de la rama placebo a Femara® . No hubo diferencia significativa en la sobrevida global.

En el análisis exploratoria censurado, el tiempo al seguimiento a la fecha del cruce de tratamiento, (si ocurrió) mostró una reducción significativa en el riesgo de todas las causas de mortalidad con Femara® comparada con placebo (tabla 8).

No hubo diferencia en eficacia o seguridad entre los pacientes <65 años vs ≥65 años.

El perfil de seguridad actualizado de Femara® DD no revela ningún nuevo evento adverso y fue totalmente consistente con el perfil reportado en el 2004. Los siguientes eventos adversos, independientemente de su causalidad, se registraron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de Femara® que en el del placebo: sofocos (Femara® 61% vs placebo 51%), artralgia/artritis (41% versus 27%), sudoración (35% versus 30%), hipercolesterolemia (24% versus 15%) y mialgia (18% versus 9,4%). La mayoría de estos eventos adversos se observó durante el primer año de tratamiento. En las pacientes del grupo que recibía placebo y cambiaron a Femara® se observó una tendencia similar de eventos adversos generales. La incidencia de osteoporosis durante el tratamiento fue significativamente superior para Femara® que para el placebo (12,2% versus 6,4%). La incidencia de fracturas clínicas durante el tratamiento fue significativamente más elevada para Femara® en comparación con

Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Química Farmacéutica
Anerada

Novartis Argentina S.A.
Dr. Raúl Jeroncio
MN 14840
Director Técnico

placebo (10,4% vs 5,8%). Entre las pacientes que cambiaron al grupo de Femara[®] se comunicó un nuevo diagnóstico de osteoporosis durante el tratamiento con Femara[®] fue de 5,4% de las pacientes, mientras que las fracturas se comunicaron en el 7,7% de las pacientes. Independientemente del tratamiento, las pacientes ≥ 65 años experimentaron mas fracturas óseas y mas osteoporosis.

Los resultados actualizados del subestudio de densidad mineral ósea (la media del seguimiento duró 61 meses) indican que, al cabo de dos años y en comparación con los datos iniciales, las pacientes que recibieron Femara[®] han experimentado una reducción media del 3,8% de la densidad mineral ósea de la cadera en comparación con el 2% del grupo placebo ($p=0,022$). No hubo ninguna diferencia significativa entre grupos en los cambios de la densidad mineral ósea de la columna lumbar en ningún momento. Los resultados actualizados del subestudio de lípidos (la mediana del seguimiento duró 62 meses) no han revelado diferencias significativas para ninguna medida de los lípidos en ningún momento entre los grupos de Femara[®] y placebo. En el analisis actualizado, la incidencia de eventos cardiovasculares (incluyendo eventos cerebrovasculares y tromboembólicos) durante el tratamiento con Femara[®] versus placebo hasta el momento del cruce fue del 9,8% frente al 7,8%, una diferencia estadísticamente significativa.

Entre los términos pre impresos de la lista para chequear durante el tratamiento del estudio, los eventos mas frecuentemente reportados fueron: ACV / Accidente cerebrovascular transitorio (letrozol: 1,5%; placebo hasta el cruce: 0,8%); angina *de novo* o empeoramiento (letrozol: 1,4%; placebo hasta el cruce 1,0%) infarto de miocardio (letrozol 1,0%; placebo hasta el cruce 0,7%); eventos tromboembólicos (letrozol 0,9%; placebo hasta el cruce 0,3%). La frecuencia reportada de eventos tromboembólicos así como de ACV / accidente cerebrovascular transitorio fue significativamente superior para Femara[®] en comparación con placebo hasta el cruce de tratamiento. La interpretación de los resultados de seguridad debe considerarse como un disbalance en la mediana de duración del tratamiento con letrozol (60 meses) comparado con placebo (37 meses) secundario al cruce de la rama placebo a Femara[®] que ocurrió en aproximadamente el 60% de los pacientes.

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 ¹⁴C, 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.

Metabolismo y eliminación

Novartis Argentina S.A.

Elsa Orosa

Química Farmacéutica

Aprobada

13

Novartis Argentina S.A.

Dr. Lucio Jeroncio

MN 14840

Director Técnico

000064

ORIGINAL

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 $C_{m\acute{a}x}$. 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.

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. 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.

La edad no tiene efecto sobre la farmacocinética de letrozol.

Poblaciones especiales

En un estudio que incluyó a voluntarias con diversos grados de función renal (clearance de creatinina de 24 horas: 9-116 mL/min) no se halló efecto sobre la farmacocinética de letrozol o la excreción urinaria del glucurónido de su metabolito carbinol después de una dosis única de 2,5 mg. El $C_{m\acute{a}x}$, ABC y la vida media del metabolito no han sido determinados. 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

Novartis Argentina S.A.

Elsa Orosa

Química Farmacéutica

Apoderada

14

Novartis Argentina S.A.

Dr. Lucio Jeroncio

MN 14840

Director Técnico

M.A.T.
000065
ORIGINAL
3531

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.

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.

La administración oral de letrozol a ratas preñadas conllevó un leve aumento de las malformaciones fetales en los animales expuestos. 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

Pacientes adultas y gerontes

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 tumoral, en el caso de que ésta ocurra antes. En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento con Femara® debe continuar hasta que la progresión de la neoplasia sea evidente. No se requiere ajuste de dosis en las pacientes gerontes.

Niñas

No aplicable.

Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Química Farmacéutica
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
MN 14840
Director Técnico

Pacientes con trastorno de la función hepática y/o renal

No se requiere ajuste de dosis en las pacientes con trastorno de la función hepática o renal (clearance de creatinina ≥ 10 mL/min). Sin embargo, las pacientes con alteración severa de la función hepática (score C de Child-Pugh) deben estar bajo estricto control médico (ver "Farmacocinética").

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

Los estudios de interacción con cimetidina y warfarina indican que la administración conjunta de Femara® con estas drogas no tiene efectos clínicamente significativos.

La revisión de la base de datos de ensayos clínicos indicó que no había evidencias de otras interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos de prescripción común.

No existe experiencia clínica hasta la fecha acerca del uso de Femara® en combinación con otros agentes antineoplásicos.

Letrozol, *in vitro*, inhibe la isoenzima 2A6 del citocromo P450 y moderadamente la isoenzima 2C19. La isoenzima CYP2A6 no juega un rol importante en el metabolismo de las drogas. En experimentos, *in vitro*, letrozol, a concentraciones plasmáticas aproximadamente 100 veces más altas que las observadas en el período de estado estacionario, no inhibió en forma sustancial el metabolismo del diazepam (sustrato del CYP2C19). Por lo tanto, es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con el CYP2C19. Sin embargo, la administración concomitante de drogas cuyo metabolismo depende principalmente de estas isoenzimas y cuyo índice terapéutico es estrecho, debe hacerse con precaución.

Embarazo y lactancia

Femara® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

000067
ORIGINAL
3531

Mujeres en edad de procrear

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”).

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

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 de continuación 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 privación 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 privación 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 10.

Tabla 10

Las reacciones adversas se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más habituales, según la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), incluidos los informes aislados.

Infecciones e infestaciones

Infrecuente

Infección de las vías urinarias.

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

Infrecuente

Dolor tumoral⁶⁾.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

Infrecuente

Leucopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente

Anorexia, aumento del apetito, hipercolesterolemia.

Infrecuente

Edema generalizado.

Trastornos psíquicos

Frecuente

Depresión

Infrecuente

Ansiedad¹⁾.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente

Cefalea, mareo.

Infrecuente

Somnolencia, insomnio, pérdida de memoria, disestesia²⁾, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos de la vista

Infrecuente

Cataratas, irritación ocular, vista borrosa

Trastornos cardíacos

Infrecuente

Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares

Infrecuente

Tromboflebitis³⁾, hipertensión, eventos isquémicos cardíacos^{7, 8)}.

Raras

Embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Infrecuente

Disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente

Náuseas, vómitos, dispepsia, constipación, diarrea.

Infrecuente

Dolor abdominal, estomatitis, sequedad bucal.

Trastornos hepatobiliares

Infrecuente

Enzimas hepáticas elevadas

Muy raros

Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo

Frecuente

Alopecia, aumento de la sudoración, exantema⁴⁾.

Infrecuente

Prurito, piel seca, urticaria.

Muy raras

Angioedema, reacciones anafilácticas, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme.

Trastornos osteomusculares y del tejido

conectivo

Muy frecuente

Frecuente

Infrecuente

Trastornos renales y urinarios

Infrecuente

Trastornos del aparato reproductor y mamarios

Infrecuente

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Muy frecuente

Frecuente

Infrecuente

Pruebas complementarias

Frecuente

Infrecuente

Artralgia.

Mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas.

Artritis

Aumento de la frecuencia miccional.

Sangrado vaginal, flujo vaginal, sequedad vaginal, mastalgia.

Sofocos o rubefacción.

Fatiga⁵⁾, edema periférico.

Pirexia, sequedad de las mucosas, sed.

Aumento de peso.

Pérdida de peso.

***Con inclusión de:**

- (1) nerviosismo e irritabilidad.
- (2) parestesia e hipoestesia.
- (3) tromboflebitis superficial y profunda.
- (4) exantema eritematoso, maculopapular, psoriaforme y vesicular.
- (5) astenia y malestar general.
- (6) solamente en neoadyuvancia y enfermedad metastásica.
- (7) en el contexto de adyuvancia, con independencia de la causalidad, se han comunicado los siguientes eventos adversos en los grupos de Femara® y del tamoxifeno, respectivamente: evento tromboembólicos (2,1% frente a 3,6%), angina de pecho (1,1% frente a 1,0%), infarto de miocardio (1,0 % frente a 0,5 %) e insuficiencia cardiaca (0,8 % frente a 0,5 %) (ver "Farmacodinamia: tratamiento adyuvante").
- (8) En la adyuvancia extendida, a una mediana de duración del tratamiento de 60 meses con letrozol y 37 meses con placebo, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas para Femara® y placebo (se excluyen todos los cruzados a Femara®) respectivamente: angor de novo o empeoramiento del angor (1,4% vs 1,0%); angor que requiere cirugía (0,8% vs 0,6%); infarto de miocardio (1,0% vs 0,7%); eventos tromboembólicos (0,9% vs 0,3%), accidente cerebro vascular/accidente isquémico transitorio (1,5% vs 0,8%) (ver "Farmacodinamia: tratamiento adyuvante extendido").

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 Pdiatría Ricardo Gutiérrez:

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

Novartis Argentina S.A.

Elsa Orosa

Química Farmacéutica

Apoderada

19

Novartis Argentina S.A.

Dr. Lucio Jeroncio

MN 14840

Director Técnico

INFORMACION PARA LA PACIENTE

3531

FEMARA®

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.

¿QUE ES FEMARA®?

Femara® contiene un componente activo denominado letrozol. Pertenece a una familia de medicamentos denominados inhibidores de la aromatasas. 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.

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.
- Impedir 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®

Novartis Argentina S.A.

Elsa Orosa

Química Farmacéutica

Novartis Argentina S.A.

Dr. Lucio Jeroncio

MN 14840

Director Técnico

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 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.

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

OTRAS MEDIDAS DE SEGURIDAD

Medicaciones o sustancias que pueden interferir con la acción de Femara®

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

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?

- Femara® no debe ser usado durante el embarazo o mientras usted esté amamantando, 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.

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 importante 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.

¿COMO DEBE UTILIZAR FEMARA®?

La dosis recomendada de Femara® es de 2,5 mg: 1 comprimido una vez por día, por vía oral, enteró y con un poco de líquido.

Siga tomando Femara® todos los días durante todo el tiempo que le haya indicado el médico. Es posible que necesite tomarlo durante meses o años. Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar Femara®, consulte a su médico.

3531

¿Qué sucede si usted ha ingerido una sobredosis?

Si accidentalmente 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 usted olvida tomar una dosis de Femara®, no se preocupe; tome la dosis perdida cuando se dé cuenta. Sin embargo, si ya casi es el momento de la dosis siguiente, descarte la dosis perdida y retorne a su esquema habitual. No duplique las dosis para compensar la que se olvidó.

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, Femara® puede causar 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.

Algunos efectos pueden ser graves

Estos efectos secundarios son muy raros (menos de 1 de cada 10000 pacientes) raros o infrecuentes (afectan a 1-100 de cada 10000 pacientes tratadas):

- 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 (*afectan a más de 10 de cada 100 pacientes tratadas*):

- Sofocos
- Dolor en huesos y articulaciones

Algunos efectos secundarios son frecuentes (*afectan a 1-10 de cada 100 pacientes tratadas*):

- Cefalea.
- Erupción.
- Mareos.
- Sensación de malestar en general.
- 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.
- Cansancio.
- Aumento de la sudoración.
- Aumento en la concentración de colesterol (hipercolesterolemia).

Algunos efectos secundarios son infrecuentes (*afectan a 1 - 10 de cada 1000 pacientes tratadas*):

- Trastornos nerviosos como ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, somnolencia, problemas de la memoria, insomnio.
- Sensibilidad física alterada (disestesia).
- Irritación ocular.
- Palpitaciones, aumento de la frecuencia cardiaca, elevación de la tensión arterial (hipertensión).
- Piel seca, erupción con picazón (urticaria).
- Trastornos vaginales, como hemorragia, flujo o sequedad .
- Dolor abdominal.
- 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).

000074

ORIGINAL

3531

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

Ultima revisión: 27/07/2009


Novartis Argentina S.A.
Elsa Orosa
Química Farmacéutica
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncic
MN 14840
Director Técnico