

**DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN** Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar FEMARA con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de FEMARA.

Femara (letrozol) comprimidos, para uso oral Aprobación inicial en los Estados Unidos: 1997

-----CAMBIOS mayor reciente -----

Contraindicaciones (4) 7/2017  
Advertencias y precauciones, Embryo-Fetal Toxicidad (5,6) 7/2017

-----INDICACIONES Y USO-----

Femara es un inhibidor de la aromataasa indicado para:

- tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano receptor hormonal (1.1)
- Extended tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano que han recibido terapia con tamoxifeno adyuvante estándar previo (1.2)
- El tratamiento de primera y segunda línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo o desconocido de receptores hormonales (1.3)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

tabletas Femara se toman por vía oral sin tener en cuenta las comidas (2):

- Dosis recomendada: 2.5 mg una vez al día (2.1)
- Los pacientes con cirrosis o insuficiencia hepática grave: 2,5 mg cada dos días (2.5, 5.3)

-----Formas farmacéuticas y concentraciones -----

Comprimidos de 2,5 mg (3)

-----Contraindicaciones -----

- Embarazo (4)

- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, o para cualquiera de los excipientes (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- se pueden producir disminución en la densidad mineral ósea. Considere monitoreo densidad mineral ósea (5.1)
- pueden ocurrir aumentos en el colesterol total. Considere la supervisión colesterol. (5.2)
- se pueden producir fatiga, mareos y somnolencia. Tenga precaución al manejar maquinaria (5.4)
- Embrionario y fetal toxicidad: Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Obtener una prueba de embarazo en mujeres con potencial reproductivo. Asesorar a las mujeres de la capacidad de reproducción a utilizar métodos anticonceptivos eficaces (5.6, 8.1, 8.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas más comunes (mayor que 20%) fueron sofocos, artralgia; Flushing, astenia, edema, artralgia, dolor de cabeza, mareos, hipercolesterolemia, aumento de la sudoración, dolor de huesos; y musculoesquelético (6).

Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto con Novartis Pharmaceuticals Corporation al 1-888-669-6682 o FDA al 1-800-FDA 1088 o [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

-----Uso en poblaciones específicas -----

- Lactancia: Asesorar no amamantar. (8.2)

Ver 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE.

Revisado: 4/2018

**Información completa: \* 1**

**INDICACIONES Y USO**

- 1.1 El tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano
- 1.2 Extended tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano
- 1.3 Primera y segunda línea de tratamiento del cáncer de mama avanzado

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 dosis recomendada
- 2.2 El uso en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano
- 2.3 Uso en el tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama temprano
- 2.4 Utilizar en primera y segunda línea de tratamiento de mama avanzado  
Cáncer
- 2.5 Uso en Insuficiencia hepática
- 2.6 Uso en insuficiencia renal

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

**4 Contraindicaciones**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Efectos de hueso
- 5.2 Colesterol
- 5.3 Deterioro hepático
- 5.4 Fatiga y mareos
- 5.5 Anormalidades de laboratorio de prueba
- 5.6 La toxicidad embriofetal

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia post-comercialización

**7 INTERACCIONES CON LA DROGAS**

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Hembras y machos de potencial reproductivo
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Actualizado tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano
- 14.2 Extended tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano, mediana Duración del tratamiento de 24 meses
- 14.3 Los análisis actualizados de Tratamiento adyuvante de continuación de las primeras El cáncer de mama, Tratamiento duración media de 60 meses
- 14.4 Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado
- 14.5 Tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado

**dieciséis PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran

## Información de prescripción completa 1

### INDICACIONES Y USO

#### 1.1 El tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

Femara (letrozol) está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama precoz receptor de la hormona.

#### 1.2 Extended tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

Femara está indicado para el tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama temprano en mujeres posmenopáusicas que han recibido 5 años de terapia con tamoxifeno adyuvante. La eficacia de Femara en el tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama temprano se basa en un análisis de supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con Femara durante una mediana de 60 meses

[*Ver Estudios clínicos (14.2, 14.3)*].

#### 1.3 Primera y segunda línea de tratamiento del cáncer de mama avanzado

Femara está indicado para tratamiento de primera línea de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama receptor de hormona positivo o desconocido, localmente avanzado o metastásico. Femara también está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de la terapia antiestrógeno [ *ver Estudios clínicos (14.4, 14.5)*].

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 dosis recomendada

La dosis recomendada de Femara es de un comprimido de 2,5 mg administrado una vez al día, independientemente de las comidas.

### 2.2 El uso en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

En el entorno adyuvante, la duración óptima del tratamiento con letrozol es desconocida. Tanto en el estudio adyuvante y el estudio adyuvante posterior a la aprobación, la duración media del tratamiento fue de 5 años. El tratamiento debe interrumpirse durante la recaída [ *ver Estudios clínicos (14.1)*].

### 2.3 Uso en el tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama temprano

En el tratamiento adyuvante de continuación, la duración óptima del tratamiento con Femara no se conoce. La duración prevista del tratamiento en el estudio fue de 5 años. En el análisis actualizado final, llevado a cabo en una mediana de seguimiento de 62 meses, la duración media de tratamiento para Femara fue de 60 meses. Setenta y uno (71%) por ciento de los pacientes fueron tratados durante al menos 3 años y el 58% de los pacientes completaron al menos

4,5 años de tratamiento adyuvante extendida. El tratamiento debe interrumpirse al tumor recaída [ *ver Estudios clínicos (14.2)*].

### 2.4 Utilizar en primera y segunda línea de tratamiento del cáncer de mama avanzado

En los pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento con Femara debe continuar hasta la progresión del tumor es evidente [ *ver Estudios clínicos (14.4, 14.5)*].

### 2.5 Uso en Insuficiencia hepática

Ajuste de la dosis se recomienda para pacientes con leve a moderada insuficiencia hepática, aunque las concentraciones sanguíneas de Femara se aumentaron modestamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada debida a cirrosis. La dosis de Femara en pacientes con cirrosis y disfunción hepática grave se debe reducir en un 50% [ *ver Advertencias y precauciones (5.3)*]. La dosis recomendada de Femara para estos pacientes es de 2,5 mg administrados cada dos días. El efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición Femara en pacientes con cáncer no cirróticos con niveles elevados de bilirrubina no se ha determinado.

### 2.6 Uso en insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal si el aclaramiento de creatinina es mayor que o igual a 10 ml / min [ *ver Farmacología clínica (12.3)*].

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de 2,5 mg: de color amarillo oscuro, recubierto con película, redondo, ligeramente biconvexos, con bordes biselados (impresos con las letras FV en un lado y CG en el otro lado).

## 4 Contraindicaciones

- Embarazo: El letrozol puede causar daño fetal [ *ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, o para cualquiera de los excipientes [ *ver las reacciones adversas (6)*].

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Efectos de hueso

El uso de Femara puede causar disminución en la densidad mineral ósea (DMO). Se debe considerar a la vigilancia de la densidad mineral ósea. Los resultados de un estudio de seguridad para evaluar la seguridad en el entorno adyuvante que compara el efecto en la columna lumbar (L2-L4) BMD del tratamiento adyuvante con letrozol a que con el tamoxifeno mostró a los 24 meses una disminución media en la DMO lumbar de 4,1% en el letrozol armaz comparación con un aumento medio de 0,3% en el grupo de tamoxifeno (diferencia = 4,4%) ( $P < 0,0001$ ) [ *ver las reacciones adversas (6)*].

Los resultados actualizados desde el subestudio BMD (MA-17B) en el tratamiento adyuvante de continuación demostrado que a los 2 años los pacientes que recibieron letrozol tuvieron una disminución media de la línea de base de 3,8% en la DMO de cadera en comparación con una disminución media de 2,0% en el grupo placebo. Los cambios desde el inicio en la columna lumbar DMO en letrozol y los grupos tratados con placebo no fueron significativamente diferentes [ *ver las reacciones adversas (6)*].

En el ensayo adyuvante (BIG 1-98) la incidencia de fracturas óseas en cualquier momento después de la aleatorización fue 14,7% para letrozol y 11,4% para tamoxifeno en una mediana de seguimiento de 96 meses. La incidencia de osteoporosis fue del 5,1% para letrozol y 2,7% para tamoxifeno

[*Ver Reacciones adversas (6)*]. En el ensayo adyuvante extendida (MA-17), la incidencia de fracturas óseas en cualquier momento después de la aleatorización fue de 13,3% para letrozol y 7,8% para el placebo a una mediana de seguimiento de 62 meses. La incidencia de la nueva osteoporosis fue del 14,5% para letrozol y 7,8% para el placebo [ *ver las reacciones adversas (6)*].

### 5.2 Colesterol

Se debe considerar que el colesterol sérico monitoreo. En el ensayo adyuvante (BIG 1-98), se informó de la hipercolesterolemia en 52.3% de los pacientes de letrozol y 28,6% de los pacientes tamoxifeno. Grado 3-4 hipercolesterolemia se informó en 0,4% de los pacientes de letrozol y 0,1% de los pacientes tamoxifeno. También en el tratamiento adyuvante, un aumento de más de o igual a 1,5 x límite superior normal (ULN) en el colesterol total (generalmente sin ayuno) se observó en los pacientes en monoterapia que tenían basal de colesterol total en suero dentro del intervalo normal (es decir, menos de = 1,5 x ULN) en 155/1843 (8,4%) pacientes en letrozol vs pacientes con medicamentos reductores de lípidos tamoxifeno se requerían 71/1840 (3,9%) para 29% de los pacientes con letrozol y 20% en tamoxifeno [ *ver las reacciones adversas (6)*].

### 5.3 Deterioro hepático

Los sujetos con cirrosis e insuficiencia hepática grave que se dosificaron con 2,5 mg de Femara experimentaron aproximadamente dos veces la exposición a Femara como voluntarios sanos con función hepática normal [ *ver Farmacología clínica (12.3)*]. Por lo tanto, se recomienda una reducción de dosis para esta población de pacientes. El efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición Femara en pacientes con cáncer con niveles elevados de bilirrubina no ha sido determinada [ *ver Dosificación y administración (2.5)*].

### 5.4 Fatiga y mareos

Dado que la fatiga, mareos y somnolencia han sido reportados con el uso de Femara, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas hasta que se sepa cómo el paciente reacciona con el uso de Femara.

### 5.5 Anormalidades de laboratorio de prueba

Sin efecto relacionado con la dosis de Femara en cualquier parámetro hematológico o química clínica era evidente. disminuciones moderadas en el recuento de linfocitos, de importancia clínica incierta, se observaron en algunos pacientes que reciben Femara 2.5 mg. Esta depresión fue transitoria en aproximadamente la mitad de los afectados. Dos pacientes en trombocitopenia Femara desarrollado; relación con el fármaco del estudio no estaba clara. Retirada del estudio debido a las anomalías de laboratorio, ya estén relacionados con el tratamiento del estudio o no era infrecuente.

### 5.6 La toxicidad embriofetal

Sobre la base de los informes posteriores a la comercialización, los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción, Femara puede causar daño fetal y está contraindicado en mujeres embarazadas. En informes posteriores a la comercialización, el uso de letrozol durante el embarazo dio lugar a casos de abortos espontáneos y defectos congénitos. Letrozol causada toxicidades embriofetal en ratas y conejos a exposiciones maternas que estaban por debajo de la dosis máxima recomendada en humanos (MHRD) en mg / m<sup>2</sup> base. Aconsejar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Aconsejan a las mujeres de la capacidad de reproducción a utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Femara y durante al menos 3 semanas después de la última dosis [ *ver Reacciones adversas (6.2)*, *el uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)* y *Farmacología Clínica (12.1)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta.

- efectos ósea [ *ver Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Los aumentos en el colesterol [ *ver Advertencias y precauciones (5.2)*]
- La fatiga y mareos [ *ver Advertencias y precauciones (5.4)*]

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

### El tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

En el estudio, BIG 1-98, la duración media de tratamiento de tratamiento adyuvante fue de 60 meses y la duración media de seguimiento para la seguridad fue de 96 meses para los pacientes que recibieron Femara y tamoxifeno.

Ciertas reacciones adversas fueron especificados de forma prospectiva para el análisis (véase la Tabla 1), basada en las propiedades farmacológicas conocidas y perfiles de efectos secundarios de los dos fármacos.

Las reacciones adversas se analizaron independientemente de si un síntoma estaba presente o ausente en la línea base. La mayoría de las reacciones adversas comunicadas (aproximadamente el 75% de los pacientes que informaron eventos adversos) fueron de grado 1 o grado 2 aplicando los criterios de toxicidad común (CTC) Versión

2.0 / Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), Versión 3.0. La Tabla 1 describe las reacciones adversas (Grados 1-4 y Grados 3-4), independientemente de la relación con el tratamiento del estudio en el ensayo adyuvante para el análisis brazos de monoterapia (población de seguridad).

**Tabla 1: pacientes con reacciones adversas (Grados CTC 1-4,) en el estudio adyuvante - Análisis armas monoterapia (mediana de seguimiento de 96 meses; media del tratamiento de 60 meses)**

Reacciones adversas	grados 1-4				grados 3-4			
	Femara N = 2448		El tamoxifeno N = 2447		Femara N = 2448		El tamoxifeno N = 2447	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Los pacientes con cualquier reacción adversa	2309	(94.3)	2212	(90.4)	636	(26.0)	606	(24.8)
hipercolesterolemia *	1280	(52.3)	700	(28.6)	11	(0,4)	6	(0,2)
Sofocos*	819	(33.5)	929	(38.0)	-	-	-	-
Artralgia / artritis *	621	(25.4)	504	(20.6)	84	(3,4)	50	(2,0)
Fracturas de hueso <sub>1</sub>	361	(14.7)	280	(11.4)	-	-	-	-
Sudores nocturnos*	356	(14.5)	426	(17.4)	-	-	-	-
El aumento de peso *	317	(12.9)	378	(15.4)	27	(1,1)	39	(1,6)
Náusea*	284	(11.6)	277	(11.3)	6	(0,2)	9	(0,4)
Fracturas de hueso** <sub>2</sub>	249	(10.2)	175	(7,2)	-	-	-	-
Fatiga (letargo, malestar general, astenia) *	235	(9,6)	250	(10.2)	6	(0,2)	7	(0,3)
Mialgia*	221	(9,0)	212	(8,7)	18	(0,7)	14	(0,6)
Sangrado vaginal *	129	(5,3)	320	(13.1)	1	(<0,1)	8	(0,3)
Edema*	164	(6,7)	160	(6,5)	3	(0,1)	1	(<0,1)
Pérdida de peso	140	(5,7)	129	(5,3)	8	(0,3)	5	(0,2)
Osteoporosis**	126	(5,1)	67	(2,7)	10	(0,4)	5	(0,2)
Dolor de espalda	125	(5,1)	136	(5,6)	7	(0,3)	11	(0,4)
Dolor de huesos	123	(5,0)	109	(4,5)	6	(0,2)	4	(0,2)
Depresión	119	(4,9)	114	(4,7)	dieciséis	(0,7)	14	(0,6)
irritación vaginal *	112	(4,6)	77	(3,1)	2	(<0,1)	2	(<0,1)
Dolor de cabeza*	105	(4,3)	94	(3,8)	8	(0,3)	4	(0,2)
Dolor en las extremidades	103	(4,2)	79	(3,2)	6	(0,2)	4	(0,2)
osteopenia *	87	(3,6)	76	(3,1)	0	-	3	(0,1)
Mareos / aturdimiento *	84	(3,4)	80	(3,3)	1	(<0,1)	6	(0,2)
Alopecia	83	(3,4)	84	(3,4)	-	-	-	-
vómitos *	80	(3,3)	80	(3,3)	3	(0,1)	5	(0,2)
Catarata*	49	(2,0)	54	(2,2)	dieciséis	(0,7)	17	(0,7)
Estreñimiento*	49	(2,0)	71	(2,9)	3	(0,1)	1	(<0,1)

Reacciones adversas	grados 1-4				grados 3-4			
	Femara		El tamoxifeno		Femara		El tamoxifeno	
	N = 2448	n (%)	N = 2447	n (%)	N = 2448	n (%)	N = 2447	n (%)
Infarto de miocardio <sub>1</sub>	42	(1,7)	28	(1,1)	-	-	-	-
Dolor en los senos*	37	(1,5)	43	(1,8)	1	(<0,1)	-	-
Anorexia*	20	(0,8)	20	(0,8)	1	(<0,1)	1	(<0,1)
trastornos de la proliferación endometrial *	14	(0,6)	86	(3,5)	0	-	14	(0,6)
Quiste de ovario*	11	(0,4)	18	(0,7)	4	(0,2)	4	(0,2)
endometrial	11	(0,4)	72	(2,9)	-	-	-	-
hiperplasia / cáncer ** <sub>1</sub>								
endometrial	6/1909	(0,3)	57/1943	(2,9)	-	-	-	-
hiperplasia / cáncer **, <sub>3</sub>								
Otros trastornos endometriales *	2	(<0,1)	3	(0,1)	0	-	0	-
Infarto de miocardio** <sub>2</sub>	24	(1,0)	12	(0,5)	-	-	-	-
Isquemia miocárdica	6	(0,2)	9	(0,4)	-	-	-	-
Accidente Cerebrovascular / TIA ** <sub>1</sub>	74	(3,0)	68	(2,8)	-	-	-	-
Accidente Cerebrovascular / TIA ** <sub>2</sub>	51	(2,1)	47	(1,9)	-	-	-	-
La angina que requiere cirugía ** <sub>1</sub>	35	(1,4)	33	(1,3)	-	-	-	-
La angina que requiere cirugía ** <sub>2</sub>	25	(1,0)	25	(1,0)	-	-	-	-
** evento tromboembólico <sub>1</sub>	79	(3,2)	113	(4,6)	-	-	-	-
** evento tromboembólico <sub>2</sub>	51	(2,1)	89	(3,6)	-	-	-	-
Falla cardíaca <sub>1</sub>	39	(1,6)	34	(1,4)	-	-	-	-
Falla cardíaca <sub>2</sub>	27	(1,1)	15	(0,6)	-	-	-	-
Hipertensión <sub>1</sub>	160	(6,5)	175	(7,2)	-	-	-	-
Hipertensión <sub>2</sub>	138	(5,6)	139	(5,7)	-	-	-	-
Otro cardiovascular ** <sub>1</sub>	172	(7,0)	174	(7,1)	-	-	-	-
Otro cardiovascular ** <sub>2</sub>	120	(4,9)	119	(4,9)	-	-	-	-
Segunda neoplasia maligna primaria <sub>1</sub>	129	(5,3)	150	(6,1)	-	-	-	-
Segunda neoplasia maligna primaria <sub>2</sub>	54	(2,2)	79	(3,2)	-	-	-	-

\* eventos objetivo pre-especificado para el análisis

\*\* Eventos pre-impresos en el CRF

<sub>1</sub> En mediana de seguimiento de 96 meses (es decir, en cualquier momento después de la aleatorización) para Femara (oscilar hasta 144 meses) y 95 meses para el tamoxifeno (oscilar hasta 143 meses)

<sub>2</sub> En mediana de duración de tratamiento de 60 meses (es decir, durante el tratamiento + 30 días después de la interrupción del tratamiento) para Femara y tamoxifeno (oscilar hasta 68 meses)

<sub>3</sub> Con exclusión de las mujeres que se habían sometido a histerectomía antes de ingresar al estudio TIA = ataque isquémico transitorio

Nota: Los eventos cardiovasculares (incluyendo cerebrovascular y eventos tromboembólicos), esquelético y urogenitales / eventos endometriales y segundo tumores malignos primarios se recogieron vida-long. Todos estos eventos se supone que es de CTC de grado 3 a 5 y no se consideraron de forma individual

Al considerar todos los grados durante el tratamiento del estudio, una mayor incidencia de eventos se observó para Femara respecto a las fracturas (10,1% frente a 7,1%), infartos de miocardio (1,0% frente a 0,5%), y artralgia (25,2% frente a 20,4%) (Femara vs tamoxifeno respectivamente). A mayor incidencia se observó para el tamoxifeno con respecto a eventos tromboembólicos (2,1% vs 3,6%), la hiperplasia / cáncer de endometrio (0,3% frente a 2,9%), y los trastornos de proliferación endometrial (0,3% frente a 1,8%) (Femara vs tamoxifeno respectivamente).

En una mediana de seguimiento de 96 meses, una mayor incidencia de eventos se observó para Femara (14,7%) que para tamoxifeno (11,4%) con respecto a las fracturas. A mayor incidencia se observó para el tamoxifeno en comparación con Femara respecto a eventos tromboembólicos (4,6% frente a 3,2%), y la hiperplasia endometrial o cáncer (2,9% frente a 0,4%) (tamoxifeno vs Femara, respectivamente).

**Estudio de hueso:** Resultados de un ensayo de seguridad en 263 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama precoz receptor resecaado en el entorno adyuvante que compara el efecto en la columna lumbar (L2-L4) BMD del tratamiento adyuvante con letrozol a que con el tamoxifeno mostraron a los 24 meses una disminución media en lumbar DMO de la columna de 4,1% en el brazo de letrozol en comparación con un aumento medio de 0,3% en el grupo de tamoxifeno (diferencia = 4,4%) ( $P < 0,0001$ ). Ningún paciente con una DMO normal al inicio del estudio se hicieron osteoporótica durante los 2 años y sólo 1 paciente con osteopenia al inicio del estudio (puntuación T de -1.9) desarrollaron la osteoporosis durante el periodo de tratamiento (evaluación por revisión central). Los resultados para el total de la DMO de cadera fueron similares, aunque las diferencias entre los dos tratamientos fueron menos pronunciadas. Durante el período de 2 años, las fracturas fueron reportados por 4 de 103 pacientes (4%) en el brazo de letrozol, y 6 de 97 pacientes (6%) en el grupo de tamoxifeno.

**Estudio de lípidos:** En un ensayo de seguridad en 263 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama precoz receptor resecaado a los 24 meses que comparan los efectos en los perfiles de lípidos de letrozol adyuvante al tratamiento con tamoxifeno, el 12% de los pacientes con letrozol tenía al menos un valor de colesterol total de un grado CTCAE mayor que al inicio del estudio en comparación con el 4% de los pacientes en tratamiento con tamoxifeno. En otra posterior a la aprobación aleatorizado, multicéntrico, de etiqueta abierta, el estudio de letrozol vs anastrozol en el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con receptor de la hormona y el cáncer de mama positivo nodo (FACE, NCT00248170), la duración media del tratamiento fue de 60 meses para ambos grupos de tratamiento. La Tabla 2 describe las reacciones adversas (Grados 1-4 y Grados 3-4), independientemente de la relación con el tratamiento del estudio en el estudio adyuvante (población de seguridad).

Tabla 2: Reacciones adversas (Grados CTC 1-4), que se producen en al menos 5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento, por Término preferido (conjunto de seguridad)

Reacciones adversas	Letrozol N = 2,049 n (%)		Anastrozol N = 2,062 n (%)	
	Grado 3/4 n (%)	todos los grados n (%)	Grado 3/4 n (%)	todos los grados n (%)
Los pacientes con al menos un AR	628 (30.6)	2049 (100,0)	591 (28.7)	2062 (100,0)
Artralgia	80 (3.9)	987 (48.2)	69 (3.3)	987 (47.9)
sofocos	17 (0.8)	666 (32.5)	9 (0,4)	666 (32.3)
Fatiga	8 (0,4)	345 (16.8)	10 (0.5)	343 (16.6)
Osteoporosis	5 (0,2)	223 (10.9)	11 (0.5)	225 (10.9)
Mialgia	16 (0.8)	233 (11.4)	15 (0.7)	212 (10.3)
Dolor de espalda	11 (0.5)	212 (10.3)	17 (0.8)	193 (9,4)
osteopenia	4 (0,2)	203 (9,9)	1 (0,0)	173 (8,4)
Dolor en las extremidades	9 (0,4)	168 (8,2)	3 (0,1)	174 (8,4)
El linfedema	5 (0,2)	159 (7,8)	2 (0,1)	179 (8,7)
Insomnio	7 (0,3)	160 (7,8)	3 (0,1)	149 (7,2)
hipercolesterolemia	2 (0,1)	155 (7,6)	1 (0,0)	151 (7,3)
Hipertensión	25 (1.2)	156 (7,6)	20 (1.0)	149 (7,2)
Depresión	16 (0.8)	147 (7,2)	13 (0.6)	137 (6,6)
Dolor de huesos	10 (0.5)	138 (6,7)	9 (0,4)	122 (5,9)
Náusea	6 (0,3)	137 (6,7)	5 (0,2)	152 (7,4)
Dolor de cabeza	3 (0,1)	130 (6,3)	5 (0,2)	168 (8,1)
Alopecia	2 (0,1)	127 (6,2)	0 (0,0)	134 (6,5)
Dolor musculoesquelético	6 (0,3)	123 (6,0)	9 (0,4)	147 (7,1)
lesión de la piel por radiación	11 (0.5)	120 (5,9)	6 (0,3)	88 (4.3)
Disnea	16 (0.8)	118 (5,8)	10 (0.5)	96 (4.7)
Tos	1 (0,0)	106 (5,2)	1 (0,0)	120 (5,8)
rigidez musculoesquelética	2 (0,1)	102 (5,0)	2 (0,1)	84 (4.1)
Mareo	<b>2 (0,2)</b>	<b>94 (4.6)</b>	<b>7 (0,3)</b>	<b>109 (5,3)</b>

Las siguientes reacciones adversas también se identificaron en menos de 5% de los 2049 pacientes tratados con letrozol y no incluidos en la tabla: caída, vértigo, hiperbilirrubinemia, ictericia y dolor de pecho.

**Extended tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano, el tratamiento Mediana de duración de 24 meses**

En el estudio MA-17, la duración media del tratamiento adyuvante extendido fue de 24 meses y la duración media de seguimiento para la seguridad fue de 28 meses para los pacientes que recibieron Femara y placebo.

La Tabla 3 describe las reacciones adversas que se produzcan a una frecuencia de al menos 5% en cualquier grupo de tratamiento durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones adversas reportadas fueron de grado 1 y grado 2 basa en la versión 2.0 CTC. En el tratamiento adyuvante de continuación, las reacciones adversas relacionadas con la droga que eran significativamente diferentes del placebo estaban calientes flashes, artralgia / artritis y mialgia.

**Tabla 3: Reacciones adversas producen en al menos 5% de los pacientes en cualquiera de los tratamientos Arm**

	Número (%) de pacientes con grado 1-4 Reacciones adversas		Número (%) de pacientes con grado 3-4 Reacciones adversas	
	Femara N = 2563	Placebo N = 2573	Femara N = 2563	Placebo N = 2573
<b>Cualquier reacción adversa</b>	2232 (87,1)	2.174 (84,5)	419 (16,3)	389 (15,1)
<b>Trastornos vasculares</b>	1.375 (53,6)	1230 (47,8)	59 (2,3)	74 (2,9)
Flushing	1.273 (49,7)	1.114 (43,3)	3 (0,1)	0
<b>Trastornos generales</b>	1154 (45)	1.090 (42,4)	30 (1,2)	28 (1,1)
Astenia	862 (33,6)	826 (32,1)	16 (0,6)	7 (0,3)
El edema NOS	471 (18,4)	416 (16,2)	4 (0,2)	3 (0,1)
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>	978 (38,2)	836 (32,5)	71 (2,8)	50 (1,9)
Artralgia	565 (22)	465 (18,1)	25 (1)	20 (0,8)
artritis NOS	173 (6,7)	124 (4,8)	10 (0,4)	5 (0,2)
Mialgia	171 (6,7)	122 (4,7)	8 (0,3)	6 (0,2)
Dolor de espalda	129 (5)	112 (4,4)	8 (0,3)	7 (0,3)
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	863 (33,7)	819 (31,8)	65 (2,5)	58 (2,3)
Dolor de cabeza	516 (20,1)	508 (19,7)	18 (0,7)	17 (0,7)
Mareo	363 (14,2)	342 (13,3)	9 (0,4)	6 (0,2)
<b>Trastornos de la piel</b>	830 (32,4)	787 (30,6)	17 (0,7)	16 (0,6)
aumento de la sudoración	619 (24,2)	577 (22,4)	1 (<0,1)	0
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>	725 (28,3)	731 (28,4)	43 (1,7)	42 (1,6)
Estreñimiento	290 (11,3)	304 (11,8)	6 (0,2)	2 (<0,1)
Náusea	221 (8,6)	212 (8,2)	3 (0,1)	10 (0,4)
La diarrea NOS	128 (5)	143 (5,6)	12 (0,5)	8 (0,3)
<b>Desordenes metabólicos</b>	551 (21,5)	537 (20,9)	24 (0,9)	32 (1,2)
hipercolesterolemia	401 (15,6)	398 (15,5)	2 (<0,1)	5 (0,2)
<b>Trastornos reproductivos</b>	303 (11,8)	357 (13,9)	9 (0,4)	8 (0,3)
La hemorragia vaginal	123 (4,8)	171 (6,6)	2 (<0,1)	5 (0,2)
La sequedad vulvovaginal	137 (5,3)	127 (4,9)	0	0
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>	320 (12,5)	276 (10,7)	21 (0,8)	16 (0,6)
Insomnio	149 (5,8)	120 (4,7)	2 (<0,1)	2 (<0,1)
<b>Desórdenes respiratorios</b>	279 (10,9)	260 (10,1)	30 (1,2)	28 (1,1)
disnea	140 (5,5)	137 (5,3)	21 (0,8)	18 (0,7)
<b>investigaciones</b>	184 (7,2)	147 (5,7)	13 (0,5)	13 (0,5)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	166 (6,5)	163 (6,3)	40 (1,6)	33 (1,3)
<b>Trastornos renales</b>	130 (5,1)	100 (3,9)	12 (0,5)	6 (0,2)

Basado en una mediana de seguimiento de los pacientes durante 28 meses, la incidencia de fracturas clínicas del estudio aleatorizado central en los pacientes que recibieron Femara fue del 5,9% (152) y el placebo fue del 5,5% (142). La incidencia de la osteoporosis auto-reporte fue mayor en los pacientes que recibieron Femara 6,9% (176) que en los pacientes que recibieron placebo 5,5% (141). Los bisfosfonatos se administraron a 21,1% de los pacientes que recibieron Femara y el 18,7% de los pacientes que recibieron placebo.

La incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos del estudio aleatorizado núcleo fue comparable entre los pacientes que recibieron Femara 6,8% (175) y placebo 6,5% (167).

Una medida paciente, informó que captura el impacto del tratamiento sobre los síntomas importantes asociados con la deficiencia de estrógenos demostró una diferencia a favor del placebo para los dominios de síntomas vasomotores y sexual.

**Bone Subestudio:** [ ver Advertencias y precauciones (5.1)]

**Subestudio de lípidos:** En el tratamiento adyuvante de continuación, en base a una duración mediana de seguimiento de 62 meses, no hubo una diferencia significativa entre Femara y placebo en el colesterol total o en cualquier fracción de lípidos en cualquier momento más de 5 años. El uso de fármacos hipolipemiantes o tratamiento dietético de lípidos elevados se dejó [ ver Advertencias y precauciones (5.2)].

**Análisis actualizada, ampliada tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano, el tratamiento Mediana de duración de 60 meses**

El ensayo del tratamiento adyuvante de continuación (MA-17) fue cegado temprana [ ver las reacciones adversas (6)]. En la (análisis final) actualizado, en general los efectos secundarios observados fueron consistentes a las observadas con una mediana de duración de tratamiento de 24 meses. Durante el tratamiento o dentro de los 30 días de la interrupción del tratamiento (duración media del tratamiento de 60 meses) se observó una mayor tasa de fracturas para Femara (10,4%) en comparación con placebo (5,8%), como también una mayor tasa de osteoporosis (Femara 12,2% vs placebo 6,4%). Sobre la base de 62 meses de duración mediana de seguimiento en el grupo que recibió letrozol aleatorio en la población de seguridad la incidencia de nuevas fracturas en cualquier momento después de la aleatorización fue de 13,3% para el letrozol y el 7,8% para el placebo. La incidencia de la nueva osteoporosis era 14,5% para el letrozol y el 7,8% para el placebo.

Durante el tratamiento o dentro de los 30 días de la interrupción del tratamiento (duración media del tratamiento de 60 meses), la incidencia de eventos cardiovasculares fue 9,8% para Femara y 7,0% para el placebo.

Basada en 62 meses mediana de duración de seguimiento en el brazo de letrozol aleatorizado en la población de seguridad la incidencia de enfermedad cardiovascular en cualquier momento después de la aleatorización fue del 14,4% para letrozol y 9,8% para el placebo.

**subestudio de lípidos:** En la configuración extendida adyuvante (MA-17), basada en una duración media de seguimiento de 62 meses, no hubo una diferencia significativa entre Femara y placebo en el colesterol total o en cualquier fracción de lípidos de más de 5 años. El uso de fármacos hipolipemiantes o tratamiento dietético de lípidos elevados se dejó [ ver Advertencias y precauciones (5.2)].

**Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado**

En P025 estudio un total de 455 pacientes fueron tratados durante un tiempo medio de exposición de 11 meses en el brazo de Femara (mediana de 6 meses en el grupo de tamoxifeno). La incidencia de reacciones adversas fue similar para Femara y tamoxifeno. Las reacciones adversas más frecuentes son el dolor óseo, sofocos, dolor de espalda, náuseas, artralgia y disnea. Las interrupciones para reacciones adversas distintas de progresión de tumor se produjo en 10/455 (2%) de los pacientes con Femara y en 15/455 (3%) de los pacientes en tratamiento con tamoxifeno. Las reacciones adversas que se informaron en al menos 5% de los pacientes tratados con Femara 2.5 mg o tamoxifeno 20 mg en el estudio de tratamiento de primera línea se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4: Reacciones adversas producen en al menos 5% de los pacientes en cualquiera de los tratamientos Arm**

<b>Adverso reacciones</b>	<b>Femara 2,5 mg (N = 455) %</b>	<b>El tamoxifeno 20 mg (N = 455) %</b>
<b>Trastornos generales</b>		
Fatiga	13	13
Dolor de pecho	8	9
El edema periférico	5	6
dolor NOS	5	7
Debilidad	6	4
<b>investigaciones</b>		
La disminución de peso	7	5
<b>Trastornos vasculares</b>		
Sofocos	19	dieciséis
Hipertensión	8	4
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>		
Náusea	17	17
Estreñimiento	10	11
Diarrea	8	4
vómitos	7	8
<b>Infecciones / infestaciones</b>		
Influenza	6	4
Infección del tracto urinario NOS	6	3



<b>Adverso reacciones</b>	<b>Femara 2,5 mg (N = 455) %</b>	<b>El tamoxifeno 20 mg (N = 455) %</b>
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		
Después de la Mastectomía linfedema	7	7
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Anorexia	4	6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de huesos	22	21
Dolor de espalda	18	19
Artralgia	dieciséis	15
Dolor en las extremidades	10	8
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Dolor de cabeza NOS	8	7
<b>Desórdenes psiquiátricos</b>		
Insomnio	7	4
<b>Sistema reproductor y de la mama trastornos</b>		
Dolor en los senos	7	7
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
disnea	18	17
Tos	13	13
El dolor de la pared torácica	6	6

Otros (menos de o igual a 2%) reacciones adversas menos frecuentes, considerados consecuente para ambos grupos de tratamiento, incluidos eventos periféricos tromboembólicos, eventos cardiovasculares, y eventos cerebrovasculares. eventos tromboembólicos venosos periféricos incluyen trombosis, tromboflebitis, trombosis de la vena porta y la embolia pulmonar. Los eventos cardiovasculares incluyen la angina de pecho, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, y las enfermedades coronarias. eventos cerebrovasculares incluyen ataques isquémicos transitorios, trombosis o apoplejías hemorrágicas y desarrollo de hemiparesia.

#### **Tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado**

interrupciones de estudio en el estudio de comparación de acetato de megestrol (AR / BC2) para reacciones adversas distintas de progresión de tumor eran 5/188 (2,7%) en Femara 0.5 mg, en 4/174 (2,3%) en Femara 2.5 mg, y en 15 / 190 (7,9%) en acetato de megestrol. Hubo menos eventos tromboembólicos en ambas dosis Femara que en el brazo de acetato de megestrol (0,6% frente a 4,7%). También había menos sangrado vaginal (0,3% vs 3,2%) sobre Femara que en acetato de megestrol. En el estudio de comparación aminoglutetimida (AR / BC3), interrupciones por razones distintas de progresión ocurrieron en 6/193 (3,1%) en 0,5 mg Femara, 7/185 (3,8%) en 2,5 mg Femara, y 7/178 (3,9%) de los pacientes con aminoglutetimida.

Las comparaciones de la incidencia de reacciones adversas no revelaron diferencias significativas entre los grupos de alta y baja dosis de Femara en ninguno de los estudios. La mayoría de las reacciones adversas observadas en todos los grupos de tratamiento fueron leves a moderados en gravedad y en general no era posible distinguir las reacciones adversas debido al tratamiento de las consecuencias del cáncer de mama metastásico del paciente, los efectos de la privación de estrógenos, o enfermedades intercurrentes.

Las reacciones adversas que se informaron en al menos 5% de los pacientes tratados con Femara 0,5 mg, Femara 2,5 mg, acetato de megestrol, o aminoglutetimida en los dos ensayos controlados AR / BC2 y AR / BC3 se muestran en la Tabla 5.

**T capaces 5: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de al menos el 5% de los pacientes Ya sea a grupo de tratamiento**

Adverso reacciones	agrupada Femara 2,5 mg (N = 359) %	agrupada Femara 0,5 mg (N = 380) %	megestrol Acetato 160 mg (N = 189) %	aminoglutetimida 500 mg (N = 178) %
<b>Cuerpo como un todo</b>				
Dolor de pecho	6	3	7	3
Edema periférico <sup>1</sup>	5	5	8	3
Astenia	4	5	4	5
Aumento de peso	2	2	9	3
<b>Cardiovascular</b>				
Hipertensión	5	7	5	6
<b>Sistema digestivo</b>				
Náusea	13	15	9	14
vómitos	7	7	5	9
Estreñimiento	6	7	9	7
Diarrea	6	5	3	4
Dolor abdominal,	6	5	9	8
Anorexia	5	3	5	5
Dispepsia	3	4	6	5
<b>Infecciones / infestaciones</b>				
Infección viral	6	5	6	3
<b>La anormalidad de laboratorio</b>				
hipercolesterolemia	3	3	0	6
<b>Sistema musculoesquelético</b>				
musculoesquelético <sup>2</sup>	21	22	30	14
Artralgia	8	8	8	3
<b>Sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	9	12	9	7
Somnolencia	3	2	2	9
Mareo	3	5	7	3
<b>Sistema respiratorio</b>				
disnea	7	9	dieciséis	5
tos	6	5	7	5
<b>Piel y anexos</b>				
Sofocos	6	5	4	3
Erupción <sup>3</sup>	5	4	3	12
Prurito	1	2	5	3

<sup>1</sup> Incluye edema periférico, edema de la pierna, edema dependiente, edema

<sup>2</sup> Incluye el dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el brazo, dolor en las piernas

<sup>3</sup> Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción psoriasiforme, erupción vesicular

Otros (menos de 5%) reacciones adversas menos frecuentes, considerados consecuente y notificadas en al menos 3 pacientes tratados con Femara, incluyen hipercalcemia, fractura, depresión, ansiedad, derrame pleural, alopecia, aumento de la sudoración y el vértigo.

**Primera y segunda línea de tratamiento del cáncer de mama avanzado**

En el análisis combinado de los ensayos metastásicos-primera y segunda línea y experiencias posteriores a la comercialización otras reacciones adversas que fueron informados fueron de cataratas, irritación ocular, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, taquicardia, disestesia (incluyendo hipoestesia / parestesia), trombosis arterial, deterioro de la memoria, irritabilidad, nerviosismo, urticaria, aumento de la frecuencia urinaria, leucopenia, dolor por cáncer estomatitis, pirexia, descarga vaginal, aumento del apetito, sequedad de la piel y de la mucosa (incluyendo la boca seca), y trastornos del gusto y la sed.

## 6.2 Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Femara. Debido a que estas reacciones son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos oculares: visión borrosa
- Trastornos hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome del túnel carpiano, dedo en gatillo
- Embarazo: abortos espontáneos, defectos congénitos
- La piel y del tejido subcutáneo: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme

## 7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

### *El tamoxifeno*

La coadministración de Femara y tamoxifeno 20 mg al día resultó en una reducción de los niveles plasmáticos de letrozol de 38% en promedio (P015 estudio). La experiencia clínica en los ensayos de cáncer de mama de segunda línea (AR / BC2 y AR / BC3) indica que el efecto terapéutico de la terapia de Femara no se ve perjudicada si Femara se administra inmediatamente después de tamoxifeno.

### *cimetidina*

Un estudio de interacción farmacocinética con cimetidina (P004 estudio) mostró un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de letrozol.

### *La warfarina*

Un estudio de interacción (P017) con warfarina mostró un efecto clínicamente significativo de letrozol en la farmacocinética de warfarina.

### *Otros agentes contra el cáncer*

No hay experiencia clínica hasta la fecha en el uso de Femara en combinación con otros agentes anticancerígenos.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 El embarazo

#### Resumen de riesgos

Sobre la base de los informes posteriores a la comercialización, los resultados de estudios en animales y el mecanismo de acción, Femara puede causar daño fetal y está contraindicado en mujeres embarazadas. En informes posteriores a la comercialización, el uso de letrozol durante el embarazo dio lugar a casos de abortos espontáneos y defectos congénitos; sin embargo, los datos son insuficientes para informar a un riesgo asociado con las drogas [ véase *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.6)*, *reacciones adversas (6.2)* y *Farmacología Clínica (12.1)*].

En estudios de reproducción animal, la administración de letrozol a animales gestantes durante la organogénesis produjo un aumento de la pérdida de implantación posterior embarazo y la resorción, un menor número de fetos vivos, y malformación fetal que afecta a los sistemas renal y esquelético en ratas y conejos a dosis de aproximadamente 0,1 veces el máximo diario **recomendado dosis humana (MRHD) en mg / m<sup>2</sup> base ( véanse los datos)**.

El riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y el aborto involuntario de la población indicada es desconocida. Sin embargo, los antecedentes de riesgo en la población general de Estados Unidos de los principales defectos de nacimiento es del 2% -4% y de aborto involuntario es del 15% -20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

#### Datos

##### *Los datos en animales*

En un estudio de fertilidad y embrionario temprano toxicidad desarrollo en ratas hembra, la administración oral de letrozol empezando 2 semanas antes del apareamiento hasta el día **embarazo 6** **dado lugar a un aumento en la pérdida de pre-implantación a dosis  $\geq 0.003$  mg / kg / día (aproximadamente 0,01 veces el máximo dosis recomendada en humanos en mg / m<sup>2</sup> base)**.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionario y fetal en ratas, la administración diaria de letrozol por vía oral durante el período de organogénesis a dosis  $\geq 0.003$  mg / kg **(aproximadamente 0,01 tiempo de la dosis máxima recomendada humano en un mg / m<sup>2</sup> base) dio lugar a toxicidad embriofetal incluyendo la mortalidad intrauterina, el aumento de resorciones y pérdidas postimplantación, disminución del número de fetos vivos y anomalías fetales incluyendo ausencia y acortamiento de papila renal, la dilatación del uréter, edema y osificación incompleta del cráneo frontal y**

metatarsianos. Letrozol fue teratogénico en ratas a una dosis de / kg (dosis recomendada en humanos de aproximadamente 0,01 veces el máximo de 0,03 mg en una mg / m<sup>2</sup> base) y causó cabeza abovedada fetal y fusión vertebral centrum / cervical.

En el estudio de toxicidad desarrollo embrionario y fetal en conejos, la administración diaria de letrozol por vía oral durante el período de organogénesis a dosis  $\geq$  0.002 mg / kg (aproximadamente 0,01 veces la dosis humana máxima recomendada en mg / m<sup>2</sup> base) dio lugar a toxicidad embriofetal incluyendo la mortalidad intrauterina, aumento de la resorción, aumento de la pérdida después de la implantación y la disminución de los números de fetos vivos. anomalías fetales incluyen osificación incompleta del cráneo, esternebras, y las patas delanteras y traseras.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgos

No se sabe si letrozol está presente en la leche humana. No existen datos sobre los efectos del letrozol en la producción infantil o leche con leche materna. La exposición de ratas lactantes a letrozol se asoció con una alteración de la función reproductora de la descendencia masculina ( véanse los datos). Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes alimentados con leche materna de Femara, aconsejar a las mujeres que amamantan no amamantar mientras está tomando Femara y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

### Datos

#### *Los datos en animales*

En un estudio de toxicidad para el desarrollo postnatal en ratas lactantes, letrozol se administró por vía oral a dosis de 1, 0,003, 0,03 o 0,3 mg / kg / día en el día 0 hasta el día 20 de lactancia. El rendimiento reproductivo de la descendencia masculina se veía afectada en letrozol dosis tan baja como 0,003 mg / kg / día (aproximadamente 0,01 veces la dosis máxima recomendada humano en un mg / m<sup>2</sup> base), como se refleja por relaciones de apareamiento y embarazo disminuidos. No hubo efectos en el comportamiento reproductivo de la descendencia femenina.

## 8.3 Hembras y machos de potencial reproductivo

### Pruebas de embarazo

Con base en estudios en animales, Femara puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Femara.

### Anticoncepción

#### *Las hembras*

Con base en estudios en animales, Femara puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Asesorar a las mujeres de la capacidad de reproducción a utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Femara y durante al menos 3 semanas después de la última dosis.

### Esterilidad

#### *Las hembras*

Con base en estudios en animales hembras, Femara puede afectar la fertilidad en las mujeres de la capacidad de reproducción [ ver *no clínica Toxicología (13.1)*]. *Los machos*

Con base en estudios en animales machos, Femara puede afectar la fertilidad en machos de potencial reproductivo [ ver *no clínica Toxicología (13.1)*].

## 8.4 uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

administración Letrozol a (día postnatal 7) ratas jóvenes para la duración de 12 semanas a 0,003, 0,03, 0,3 mg / kg / día por sonda oral resultó en efectos adversos esqueléticos / crecimiento (maduración ósea, la densidad mineral ósea) y neuroendocrino y perturbaciones del desarrollo reproductivos de el eje hipotálamo-pituitaria. La administración de 0,3 mg / kg / día dio como resultado valores de AUC que fueron similares a las AUC en pacientes adultos que recibieron la dosis recomendada de 2,5 mg / día. fertilidad Disminución fue acompañado por hipertrofia de la hipófisis y testiculares cambios que incluían degeneración del epitelio tubular seminífero y atrofia del tracto reproductivo femenino. Las ratas jóvenes en este estudio se les permitió recuperarse después de la interrupción del tratamiento letrozol durante 42 días. Los cambios histopatológicos no fueron reversibles a exposiciones clínicamente relevantes.

## 8.5 uso geriátrico

La edad media de los pacientes en todos los estudios de primera línea y el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama metastásico era 64-65 años. Aproximadamente 1/3 de los pacientes eran mayores o iguales a 70 años de edad. En el estudio de primera línea, los pacientes mayores que o iguales a 70 años de edad experimentaron tiempo más largo para la progresión tumoral y las tasas de respuesta mayor que los pacientes de menos de 70.

Para el tratamiento adyuvante de continuación (MA-17), más de 5.100 mujeres posmenopáusicas se inscribieron en el estudio clínico. En total, el 41% de los pacientes fueron de 65 años o más en la inscripción, mientras que el 12% eran 75 o más. En el tratamiento adyuvante de continuación, no se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero mayor sensibilidad de algunas personas mayores no pueden ser descartado.

En el tratamiento adyuvante (BIG 1-98), más de 8.000 mujeres posmenopáusicas se inscribieron en el estudio clínico. En total, el 36% de los pacientes fueron de 65 años o más en la inscripción, mientras que el 12% eran 75 o más. Más reacciones adversas se reportaron generalmente en pacientes de edad avanzada con independencia de la asignación del tratamiento del estudio. Sin embargo, en comparación con el tamoxifeno, no se observaron diferencias generales en lo que respecta a los perfiles de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes.

## 10 SOBREDOSIS

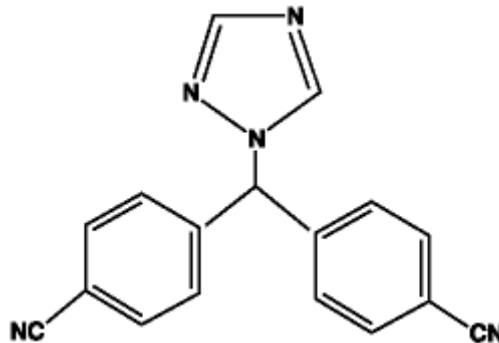
Casos aislados de Femara Se han reportado sobredosis. En estos casos, la más alta dosis única ingerida fue 62,5 mg o 25 comprimidos. Si bien no se reportaron reacciones adversas graves en estos casos, debido a los limitados datos disponibles, no hay recomendaciones firmes para el tratamiento se pueden hacer. Sin embargo, la emesis puede ser inducida si el paciente está alerta. En general, la atención de apoyo y seguimiento frecuente de los signos vitales son también apropiadas. En estudios de dosis única, la dosis más alta utilizada fue de 30 mg, que fue bien tolerado; en los ensayos de dosis múltiples, la mayor dosis de 10 mg fue bien tolerado.

se observó letalidad en ratones y ratas después de dosis orales individuales que eran igual o mayor que 2000 mg / kg (aproximadamente 4.000 a

**8.000 veces el máximo diario recomendado dosis humana en un mg / m<sup>2</sup> base); la muerte se asoció con una reducción de la actividad motora, ataxia y disnea. se observó letalidad en los gatos después de dosis individuales IV que fuera igual o mayor que 10 mg / kg (aproximadamente 50 veces la máxima diaria recomendada dosis humana en un mg / m<sup>2</sup> base); muerte fue precedida por la presión arterial deprimida y arritmias.**

## 11 DESCRIPCIÓN

tabletas Femara para la administración oral contiene 2,5 mg de letrozol, un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (inhibidor de la síntesis de estrógenos). Se describe químicamente como 4,4' - (1H-1,2,4-triazol-1-ilmetileno) dibenzonitrilo, y su fórmula estructural es



El letrozol es un polvo cristalino blanco a amarillento, prácticamente inodoro, libremente soluble en diclorometano, ligeramente soluble en etanol, y prácticamente insoluble en agua.

**Tiene un peso molecular de 285,31, fórmula empírica C<sub>17</sub>H<sub>11</sub> nortes, y un intervalo de fusión de 184 ° C a 185 ° C. Femara está disponible en forma de comprimidos de 2,5 mg para administración oral.**

*Ingredientes inactivos:* dióxido de silicio coloidal, óxido férrico, hidroxipropil metilcelulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz, celulosa microcristalina, polietilenglicol, glicolato de almidón de sodio, talco, y dióxido de titanio.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El crecimiento de algunos cánceres de mama es estimulada o mantenida por los estrógenos. El tratamiento del cáncer de mama se cree que es hormonalmente sensible (es decir, estrógeno y / o del receptor de progesterona positivo o receptor desconocido) ha incluido una variedad de esfuerzos para disminuir los niveles de estrógeno (ovariectomía, adrenalectomía, Hipofisectomía) o inhibir los efectos del estrógeno (antiestrógenos y agentes progestacionales) . Estas intervenciones conducen a la disminución de la masa tumoral o retrasa la progresión del crecimiento tumoral en algunas mujeres. En las mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se derivan principalmente de la acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos suprarrenales (principalmente androstenediona y testosterona) a estrona y estradiol.

El letrozol es un inhibidor competitivo no esteroide del sistema enzimático de la aromatasas; que inhibe la conversión de andrógenos en estrógenos. En nontumor- y portadores de tumores animales hembras adultas, letrozol es tan eficaz como la ovariectomía en la reducción de peso del útero, elevando LH en suero y provocar la regresión de los tumores dependientes de estrógenos. En contraste con la ovariectomía, el tratamiento con letrozol no conduce a un aumento de FSH en suero. Letrozol inhibe selectivamente la esteroidogénesis gonadal pero no tiene efecto significativo sobre la síntesis de mineralocorticoides o glucocorticoides adrenal.

Letrozol inhibe la enzima aromatasas por unión competitiva al grupo hemo de la subunidad de la citocromo P450 de la enzima, que resulta en una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos. El tratamiento de las mujeres con letrozol reduce significativamente estrona en suero, el estradiol y sulfato de estrona y no se ha demostrado que afectan significativamente la síntesis suprarrenal de corticosteroides, la síntesis de aldosterona, o la síntesis de hormonas tiroideas.

## 12.2 Farmacodinámica

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg Femara (letrozol) suprimir las concentraciones plasmáticas de estradiol, estrona, y sulfato de estrona en un 75% a 95% del valor basal con supresión máxima alcanzada dentro de dos tres días. La supresión es relacionada con la dosis, con dosis de 0,5 mg y más altas que dan muchos valores de estrona y sulfato de estrona que estaban por debajo del límite de detección en los ensayos. supresión de estrógenos se mantuvo durante todo el tratamiento en todos los pacientes tratados en 0,5 mg o superior.

El letrozol es altamente específico para inhibir la actividad de la aromatasas. No existe un deterioro de la esteroidogénesis adrenal. No se encontraron cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona, ACTH o en la actividad de renina en plasma entre los pacientes posmenopáusicas tratadas con una dosis diaria de Femara 0,1 mg a 5 mg. La prueba de estimulación con ACTH lleva a cabo 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 indicaron ninguna atenuación de la aldosterona o cortisol producción. Glucocorticoides o mineralocorticoides suplementación es, por lo tanto, no es necesario. No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) entre las mujeres posmenopáusicas sanas después de 0,1, 0,5, y 2. dosis únicas de 5 mg de Femara o en las concentraciones plasmáticas de androstenediona entre los pacientes posmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg. Esto indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no conduce a la acumulación de precursores androgénicos. Los niveles plasmáticos de LH y FSH no fueron afectados por letrozol en pacientes, ni era la función tiroidea tal como se evaluó por los niveles de TSH, la captación de T3, y los niveles de T4.

## 12.3 Farmacocinética

**Absorción y distribución:** Letrozol se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal y la absorción no se ve afectada por los alimentos. Se metaboliza lentamente a un metabolito inactivo cuya conjugado glucurónico se excreta por vía renal, que representa la principal vía de liquidación. Alrededor del 90% de letrozol radiomarcado se recupera en la orina. media de eliminación terminal vida de letrozol es de aproximadamente 2 días y la concentración plasmática en estado estacionario después diariamente 2,5 mg de dosificación se alcanza en 2-6 semanas. Las concentraciones en plasma en estado estacionario son de 1,5 a 2 veces mayor que predicha a partir de las concentraciones medidas después de una sola dosis, indicando una ligera no linealidad en la farmacocinética de letrozol después de la administración diaria de 2,5 mg. Estos niveles de estado estacionario se mantienen durante largos períodos de tiempo, sin embargo, y la acumulación continua de letrozol no se produce.

### Eliminación

**Metabolismo y excreción:** Metabolismo a un metabolito farmacológicamente inactivo carbinol (4,4'-metanol-bisbenzonitrilo) y la excreción renal del conjugado glucurónico de este metabolito es la principal vía de eliminación letrozol. Del radiomarcador recuperado en orina, al menos el 75% era el glucurónico del metabolito carbinol, aproximadamente el 9% era dos metabolitos no identificados, y 6% era letrozol sin cambios.

En microsomas humanos con actividad específica CYP isoenzima, CYP3A4 metaboliza letrozol en el metabolito carbinol mientras que CYP2A6 formada tanto este metabolito y su análogo cetona. En microsomas de hígado humano, letrozol inhibe CYP2A6 y CYP2C19, sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos es desconocido.

### poblaciones específicas

**Pediátrica, geriátrica y Raza:** En las poblaciones de estudio (adultos de edades comprendidas entre 35 y mayor de 80 años), no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos con la edad. Las diferencias en la farmacocinética de letrozol entre poblaciones adultas y pediátricas no se han estudiado. Las diferencias en la farmacocinética de letrozol por motivos de raza no se han estudiado.

**Insuficiencia renal:** En un estudio de voluntarios con la variación de la función renal (aclaramiento de creatinina de 24 horas: 9 a 116 ml / min), no se encontró efecto de la función renal en la farmacocinética de dosis únicas de 2,5 mg de Femara. Además, en un estudio (AR / BC2) de 347 pacientes con cáncer de mama avanzado, aproximadamente la mitad de los cuales recibió 2,5 mg Femara y media 0,5 mg Femara, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina calculado: de 20 a 50 ml / min) no afectó concentraciones de letrozol plasma en estado estacionario.

**Deterioro hepático:** En un estudio de sujetos con leve a moderada no metastásico disfunción hepática (por ejemplo, cirrosis, Child-Pugh clasificación A y B) los valores, el área media bajo la curva (AUC) de los voluntarios con insuficiencia hepática moderada fueron 37% mayores que en sujetos normales, pero aún dentro del intervalo observado en sujetos sin deterioro de la función.

En un estudio farmacocinético, los sujetos con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clasificación C, que incluyen bilirrubinas aproximadamente 2-11 veces el LSN con un mínimo o ascitis grave) tuvieron aumento de dos veces en la exposición (AUC) y la reducción de 47% en aclaramiento sistémico. por lo tanto se espera que los pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática grave de estar expuestos a mayores niveles de letrozol que los pacientes con una función hepática normal que recibían dosis similares de este fármaco [ ver *Dosificación y administración (2.5)*].

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Un estudio de carcinogénesis convencional en ratones a dosis de 0,6 a 60 mg / kg / día (aproximadamente de 1 a 100 veces la máxima diaria recomendada dosis humana en un mg / m<sup>2</sup> base), administrado por sonda oral durante hasta 2 años reveló un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de tumores del estroma del ovario benignos. La incidencia de adenoma hepatocelular y carcinoma combinado mostró una tendencia significativa en las mujeres cuando el grupo de dosis alta fue excluido debido a la baja supervivencia. En un estudio separado, AUC plasmática 0-12h los niveles en ratones a 60 mg / kg / día eran 55 veces mayor que el AUC 0-24h nivel en pacientes con cáncer de mama a la dosis recomendada. El estudio de carcinogenicidad en ratas a dosis orales de 0,1 a 10 mg / kg / día (aproximadamente 0,4 a 40 veces el máximo diario recomendado dosis humana en un mg / m<sup>2</sup> base) para hasta 2 años también produjo un aumento en la incidencia de tumores del estroma de ovario benignos en 10 mg / kg / día. Se observó hiperplasia de ovario en las hembras con dosis iguales o mayores que 0,1 mg / kg / día. A 10 mg / kg / día, AUC plasmática 0-24h los niveles en ratas eran 80 veces más alto que el nivel en pacientes de cáncer de mama a la dosis recomendada. Se consideraron los tumores del estroma de ovario benignos observados en ratones y ratas estar relacionado con la inhibición farmacológica de la síntesis de estrógenos y pueden deberse a un aumento de la hormona luteinizante resultante de la disminución de estrógeno circulante. Femara (letrozol) no fue mutagénico en *in vitro* pruebas (Ames y de E. coli pruebas bacterianas), pero se observó que era un clastógeno potencial en

*in vitro* ensayos (CHO K1 y CCL 61 células de ovario de hámster chino). Letrozol no fue clastogénico *en vivo* (ensayo de micronúcleos en ratas). En un estudio de fertilidad y embrionario temprano toxicidad desarrollo en ratas hembra, la administración oral de letrozol empezando 2 semanas antes del apareamiento hasta el día embarazo 6 dado lugar a un aumento en la pérdida de pre-implantación a dosis  $\geq 0,03$  mg / kg / día (aproximadamente 0,1 veces el máximo dosis recomendada en humanos en mg / m<sup>2</sup> base). En estudios de toxicidad de dosis repetidas, la administración de letrozol causada inactividad sexual en las mujeres y la atrofia del tracto reproductivo en machos y hembras en dosis de 0,6, 0,1 y 0,03 mg / kg en ratones, ratas y perros, respectivamente (aproximadamente 1, 0,4 y 0,4 veces la máxima diaria recomendada dosis humana en un mg / m<sup>2</sup> base, respectivamente).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Actualización del tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

En un estudio multicéntrico (BIG 1-98, NCT00004205) inscribir a más de 8.000 mujeres posmenopáusicas con cáncer resecado, receptor-positivo de mama temprano, uno de los siguientes tratamientos fue al azar de una manera doble ciego:

Opción 1:

A. El tamoxifeno durante 5 años

SI. Femara durante 5 años

C. El tamoxifeno durante 2 años seguido de Femara durante 3 años

RE. Femara durante 2 años seguido de tamoxifeno durante 3 años Opción 2:

A. El tamoxifeno durante 5 años

B. Femara durante 5 años

El estudio en el tratamiento adyuvante, BIG 1-98 fue diseñado para responder a dos cuestiones principales: si Femara durante 5 años fue superior a tamoxifeno durante 5 años (análisis de núcleos primaria) y de que el paso tratamientos endocrinos a los 2 años fue superior a la continuación de la misma agente para un total de 5 años (tratamientos secuenciales análisis). características iniciales seleccionados para la población del estudio se muestran en la Tabla 6.

El criterio de valoración primario de este ensayo fue la supervivencia libre de enfermedad (DFS) (es decir, el intervalo entre la aleatorización y la primera aparición de una recidiva local, regional o distante, o cáncer de mama contralateral invasivo, o muerte por cualquier causa). Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad sistémica (SDFS), cáncer de mama contralateral invasivo, el tiempo hasta la recurrencia del cáncer de mama (TBR) y el tiempo de metástasis a distancia (TDM).

El Análisis de Núcleo primario (PCA) incluyó todos los pacientes y todo el seguimiento en los brazos de monoterapia en ambas opciones de asignación al azar, pero el seguimiento de los dos tratamientos secuenciales brazos fue truncada 30 días después de cambiar los tratamientos. El PCA se llevó a cabo con una duración media del tratamiento de 24 meses y una mediana de seguimiento de 26 meses. Femara fue superior a tamoxifeno en todos los puntos finales, excepto la supervivencia global y cáncer de mama contralateral [por ejemplo, DFS: cociente de riesgos instantáneos, HR 0,79; IC del 95% (0,68, 0,92);  $P = 0.002$ ; SDFS: HR 0,83; IC del 95% (0,70, 0,97); TDM: HR 0,73; IC del 95% (0,60, 0,88); OS: HR 0,86; IC del 95% (0,70, 1,06).

En 2005, basándose en las recomendaciones del Comité de Supervisión de Datos independiente, los brazos tamoxifeno fueron cegados y los pacientes se les permitió completar el tratamiento inicial adyuvante con Femara (si habían recibido tamoxifeno durante al menos 2 años) o para iniciar el tratamiento adyuvante extendido con Femara (si habían recibido tamoxifeno durante al menos 4,5 años) si permanecían vivos y libres de enfermedad. En total, 632 pacientes cruzaron a Femara u otro inhibidor de la aromatasas. Aproximadamente el 70% (448) de estos 632 pacientes se acercó a Femara para completar la terapia inicial adyuvante y la mayoría de estos cruzado en años 3 a 4. Todos estos pacientes se encontraban en la Opción 1. Un total de 184 pacientes comenzaron extendió terapia adyuvante con Femara (172 pacientes) o con otro inhibidor de la aromatasas (12 pacientes). Para explorar el impacto de este cruce selectivo, resultados de los análisis de censura de seguimiento en la fecha de la cruce selectivo (en el grupo de tamoxifeno) se presentan para el MAA. El PCA permitió a los resultados de Femara durante 5 años en comparación con tamoxifeno durante 5 años para ser notificados en 2005 después de una mediana de seguimiento de sólo 26 meses. El diseño de la PCA no es óptima para evaluar el efecto de Femara después de un tiempo más largo (porque el seguimiento fue truncado en dos brazos en torno a los 25 meses). El MAA (ignorando los dos brazos de tratamiento secuenciales) dio seguimiento por igual, siempre y en cada tratamiento y no exagerar la importancia de recurrencias tempranas como lo hizo el PCA. Así pues, el MAA proporciona los resultados de eficacia actualizados clínicamente apropiadas en respuesta a la primera pregunta principal, a pesar de la confusión del brazo de referencia tamoxifeno por el cruce selectivo a Femara.

Los tratamientos secuenciales Análisis (STA) se dirige a la segunda pregunta principal del estudio. El análisis primario para el STA era de interruptor (o equivalente punto de tiempo en los brazos de monoterapia) + 30 días (STA-S) con una prueba de dos lados aplicada a cada comparación por pares en el nivel de 2,5%. Los análisis adicionales se llevaron a cabo desde la aleatorización (STA-R), pero estas comparaciones (añadido a la luz de cambio de la práctica médica) estaban bajo-accionado para la eficacia.

**Tabla 6: Estudio adyuvante - Paciente y Características de la enfermedad (población ITT)**

Característica	Análisis núcleo primario (PCA)		Análisis armas monoterapia (MAA)	
	Femara	El tamoxifeno	Femara	El tamoxifeno
	N = 4003 n (%)	N = 4007 n (%)	N = 2463 n (%)	N = 2459 n (%)
Edad (mediana, años)	61	61	61	61
Rango de edad (años)	38-89	39-90	38-88	39-90
estado de receptores hormonales (%)				
ER + y / o RPg +	99.7	99.7	99.7	99.7
tanto desconocida	0.3	0.3	0.3	0.3
estatus nodal (%)				
ganglios negativos	52	52	50	52
ganglios positivos	41	41	43	41
desconoce el estado ganglionar	7	7	7	7
la quimioterapia adyuvante previa (%)	24	24	24	24

**Tabla 7: Actualización del estudio adyuvante Resultados - Análisis monoterapia armas (mediana de seguimiento de 73 meses)**

		Femara N		El tamoxifeno N		Cociente de riesgo (CI 95%)	PAGS
		= 2463		= 2459			
		Eventos (%)	tasa de 5 años	Eventos (%)	tasa de 5 años		
Supervivencia libre de enfermedad <sup>1</sup>	ITT	445 (18.1)	87.4	500 (20.3)	84.7	0.87 (0.76, 0.99)	0.03
	Censurar	445	87.4	483	84.2	0.84 (0.73, 0.95)	
0 linfáticos positivos	ITT	165	92.2	189	90.3	0.88 (0.72, 1.09)	
1-3 ganglios positivos	ITT	151	85.6	163	83.0	0.85 (0.68, 1.06)	
> = 4 linfáticos positivos	ITT	123	71.2	142	62.6	0.81 (0.64, 1.03)	
La quimioterapia adyuvante sin la quimioterapia	ITT	119	86.4	150	80.6	0.77 (0.60, 0.98)	
	ITT	326	87.8	350	86.1	0.91 (0.78, 1.06)	
sistémico DFS <sup>2</sup>	ITT	401	88.5	446	86.6	0.88 (0.77, 1.01)	
Es hora de metástasis a distancia <sup>3</sup>	ITT	257	92.4	298	90.1	0.85 (0.72, 1.00)	
	ITT	84	-	109	-	0.75 (0.56 a 1.00)	
La quimioterapia adyuvante sin la quimioterapia	ITT	173	-	189	-	0.90 (0.73, 1.11)	
la SSE <sup>4</sup>	ITT	385	89.0	432	87.1	0.87 (0.76, 1.00)	



		Femara N = 2463		El tamoxifeno N = 2459		Cociente de riesgo (CI 95%)	PAGS
		Eventos (%)	tasa de 5 años	Eventos (%)	tasa de 5 años		
cáncer de mama contralateral	ITT	34	99.2	44	98.6	0.76 (0.49, 1.19)	
Supervivencia promedio	ITT	303	91.8	343	90.9	0.87 (0.75, 1.02)	
	Censurar	303	91.8	338	90.1	0.82 (0.70, 0.96)	
0 linfáticos positivos	ITT	107	95.2	121	94.8	0.90 (0.69, 1.16)	
1-3 ganglios positivos	ITT	99	90.8	114	90.6	0.81 (0.62, 1.06)	
> = 4 linfáticos positivos	ITT	92	80.2	104	73.6	0.86 (0.65, 1.14)	
La quimioterapia adyuvante	ITT	76	91.5	96	88.4	0.79 (0.58, 1.06)	
sin la quimioterapia	ITT	227	91.9	247	91.8	0.91 (0.76, 1.08)	

Definición de:

1 supervivencia libre de enfermedad: Intervalo desde la aleatorización hasta primero de los eventos de recurrencia invasiva locoregional, metástasis a distancia, el cáncer de mama

contralateral invasivo, o la muerte sin un evento previo.

2 libre de enfermedad sistémica supervivencia: Intervalo desde la aleatorización hasta la recurrencia invasiva regional, metástasis a distancia, o la muerte sin un evento previo de cáncer.

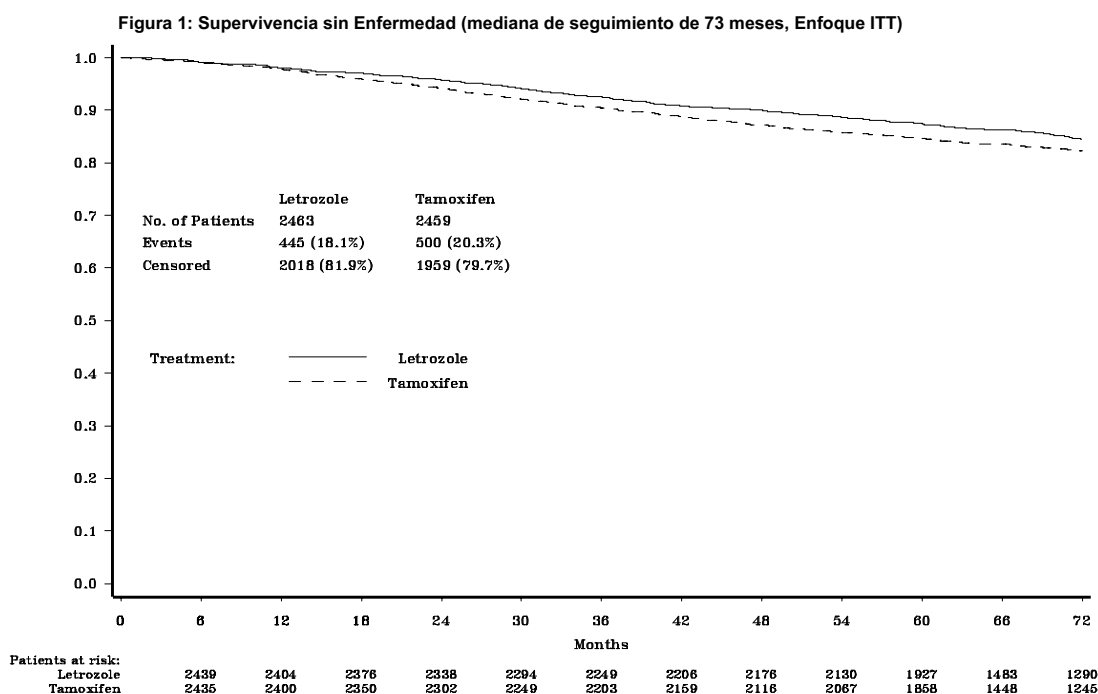
3 Es hora de metástasis a distancia: Intervalo desde la aleatorización hasta la metástasis a distancia.

4 La supervivencia libre de enfermedad a distancia: Intervalo desde la aleatorización hasta acontecimiento anterior de recaída en un sitio distante o muerte por cualquier causa. análisis ITT

ignora cruce selectivo en los brazos tamoxifeno.

censores de análisis censuradas seguimiento en la fecha de cruce selectivos en 632 pacientes que cruzaron a Femara u otro inhibidor de la aromatasa después de que los brazos tamoxifeno fueron cegados en 2005.

La Figura 1 muestra las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad Análisis Monoterapia



eventos DFS definidos como recurrencia loco-regional, metástasis distante, cáncer de mama contralateral invasivo, o muerte por cualquier causa (es decir, definición excluye segundos cánceres primarios no mama).

no se alcanzaron las medianas de supervivencia global de los dos brazos de la MAA. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global. La razón de riesgo para la supervivencia en el brazo de Femara en comparación con el grupo de tamoxifeno fue de 0,87, con IC del 95% (0,75, 1,02) (véase la Tabla 7).

No hubo diferencias significativas en la DFS, OS, SDFS, y distante DFS de interruptor en los tratamientos secuenciales análisis con respecto a la monoterapia (por ejemplo, [tamoxifeno 2 años seguido de] Femara 3 años frente a tamoxifeno más allá de 2 años, DFS HR 0,89; 97,5% CI 0,68, 1,15 y [Femara 2 años seguido de] tamoxifeno 3 años frente a Femara más allá de 2 años, DFS HR 0,93; 97,5% CI 0,71, 1,22).

No hubo diferencias significativas en la SSE, OS, SDFS, y la SSE de la asignación al azar en los tratamientos secuenciales análisis.

## 14.2 extendido tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano, el tratamiento Mediana de duración de 24 meses

Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (MA-17, NCT00003140) de Femara se llevó a cabo en más de 5.100 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario positivo para el receptor o desconocidos que estaban libres de la enfermedad después de 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno.

La duración prevista del tratamiento para los pacientes en el estudio fue de 5 años, pero el ensayo se terminó antes de tiempo debido a un análisis intermedio que muestra un efecto favorable sobre Femara tiempo sin recurrencia o cáncer de mama contralateral. En el momento de desenmascaramiento, las mujeres habían sido seguidos durante una media de 28 meses, el 30% de los pacientes habían completado 3 o más años de seguimiento y menos del 1% de los pacientes habían completado los 5 años de seguimiento.

características iniciales seleccionados para la población del estudio se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8: Selección de Población de estudio Demografía (Modificado población ITT)**

Estado de la línea de base	Femara N = 2582	Placebo N = 2586
<b>Receptor de la hormona de estado (%)</b>		
ER + y / o RPg +	98	98
Ambos Desconocido	2	2
<b>El estado ganglionar (%)</b>		
nodo negativo	50	50
nodo positivo	46	46
Desconocido estado ganglionar	4	4
<b>Quimioterapia</b>	46	46

La Tabla 9 muestra los resultados del estudio. supervivencia libre de enfermedad se midió como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer caso de recurrencia regional o distante loco- de la enfermedad primaria o desarrollo de cáncer de mama contralateral o la muerte. DFS por estado de receptores hormonales, estado ganglionar y quimioterapia adyuvante fueron similares a los resultados generales. Los datos fueron prematuros para un análisis de supervivencia.

**Tabla 9: Resultados del estudio adyuvante extendido**

	Femara N = 2582	Placebo N = 2586	Cociente de riesgos (95% CI)	PAGS- Valor
<b>Supervivencia libre de enfermedad (DFS) 1 Eventos</b>	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78) 2	0,00003
<b>Recurre mama local NCE</b>	9	22		
Local de la pared torácica recurrencia	2	8		
La recurrencia regional	7	4		
La recurrencia distante	55	92	0,61 (0,44 - 0,84)	0,003
Cáncer de mama contralateral	19	29		
Muerto sin recurrencia o cáncer de mama contralateral	30	38		

IC = intervalo de confianza para la relación de riesgos. Razón de riesgo de menos de 1,0 indica diferencia en favor de Femara (menor riesgo de recurrencia); razón de riesgo mayor de 1,0 indica diferencia a favor de placebo (mayor riesgo de recurrencia con Femara).

1 Primer evento de recurrencia locoregional, recaída distante, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.

2 Análisis estratificado por el estado del receptor, el estado ganglionar y quimioterapia adyuvante previa (factores de estratificación como en la aleatorización). PAGS- valor en función de log-rank test estratificado.

## 14.3 análisis actualizados de extendido tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano, el tratamiento Mediana de duración de 60 meses

**Tabla 10: Actualización de Extended Resultados del estudio adyuvante**

	Femara N = 2582 (%)	Placebo N = 2586 (%)	Cociente de riesgo <sup>1</sup> (CI 95%)	PAGS- Valor <sup>2</sup>
<b>Supervivencia libre de enfermedad (DFS) eventos <sup>3</sup></b>	344 (13.3)	402 (15.5)	0.89 (0.77, 1.03)	0.12
recurrencia del cáncer de mama (Definición del Protocolo de casos de SSE <sup>4</sup> )	209	286	0.75 (0.63, 0.89)	0,001
La recurrencia local de mama	15	44		
Local de la pared torácica recurrencia	6	14		
La recurrencia regional	10	8		
La recurrencia distante	140	167		
La recurrencia distante (primera o siguientes eventos) cáncer de mama contralateral	142	169	0.88 (0.70, 1.10)	0,246
Muertes o sin recurrencia contralateral	37 135	53 116		
Cáncer de mama				

<sup>1</sup> Ajustado por el estado del receptor, el estado ganglionar y quimioterapia previa

<sup>2</sup> Estratificado prueba de log-rank, estratificada por el estado del receptor, el estado ganglionar y quimioterapia previa

<sup>3</sup> casos de SSE definen como más temprana de la recurrencia loco-regional, metástasis a distancia, el cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa, e ignorando los interruptores de Femara en el 60% del grupo placebo.

<sup>4</sup> definición del protocolo no incluye las muertes por cualquier causa

análisis actualizados se llevaron a cabo en una mediana de seguimiento de 62 meses. En el brazo de Femara, 71% de los pacientes fueron tratados durante al menos 3 años y el 58% de los pacientes completaron al menos 4,5 años de tratamiento adyuvante extendida. Después de que el desenmascaramiento del estudio a una mediana de seguimiento de 28 meses, aproximadamente el 60% de los pacientes seleccionados en el grupo de placebo optó por cambiar a Femara. En este análisis actualizado muestra en la Tabla 10 Femara redujo significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama o cáncer de mama contralateral en comparación con placebo (HR 0,75; IC del 95% 0,63, 0,89;  $P = 0,001$ ). Sin embargo, en el análisis DFS actualizado (intervalo entre la aleatorización y más temprana caso de recurrencia loco-regional, metástasis distante, cáncer de mama contralateral, o muerte por cualquier causa) la diferencia del tratamiento fue fuertemente diluida por 60% de los pacientes en la conmutación de la rama placebo a Femara y que representan el 64% de los pacientes con placebo años totales de seguimiento. Haciendo caso omiso de estos interruptores, el riesgo de evento DFS se redujo en un no significativa del 11% (HR

0,89; 95% CI 0,77, 1,03). No hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a distancia o la supervivencia general.

#### 14.4 Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado

A, doble ciego, ensayo multinacional aleatorio (P025) comparó Femara 2,5 mg con tamoxifeno 20 mg en 916 pacientes posmenopáusicas con localmente avanzado (estadio IIIB o recurrencia loco-regional no susceptibles de tratamiento con cirugía o radiación) o cáncer de mama metastásico. Tiempo hasta la progresión (TTP) fue el criterio de valoración principal del ensayo. características iniciales seleccionados para este estudio se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 11: Selección de Demografía Población de estudio**

Estado de la línea de base	Femara N = 458	El tamoxifeno N = 458
<b>Etapa de la enfermedad</b>		
IIIB	6%	7%
IV	93%	92%
<b>Estado receptor</b>		
ER y reguladores de crecimiento positivo	38%	41%
ER o positivo RPg	26%	26%
Ambos Desconocido	34%	33%
ER- o PGR- / Desconocido Otros	<1%	0
<b>Terapia anterior antiestrógenos</b>		
Auxiliar	19%	18%

Estado de la línea de base	Femara N = 458	El tamoxifeno N = 458
Ninguna	81%	82%
<b>Dominante localización de la enfermedad</b>		
Tejido suave	25%	25%
Hueso	32%	29%
Visceras	43%	46%

Femara fue superior al tamoxifeno en TTP y la tasa de respuesta objetiva del tumor (véase la Tabla 12).

La Tabla 12 resume los resultados de la prueba, con un total mediana de seguimiento de aproximadamente 32 meses. (Todos los análisis no están ajustados y el uso de 2 caras *PAGS*-valores.)

**Tabla 12: Resultados del tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado**

	Femara 2,5 mg N = 453	El tamoxifeno 20 mg N = 454	Peligro o Probabilidades Ratio (95% CI) <i>PAGS</i> -Valor (2 caras)
<b>Tiempo medio de progresión</b>	9,4 meses	6.0 meses	0.72 (0.62, 0.83) <sup>1</sup> <i>P</i> < 0,0001
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>			
(CR + PR)	145 (32%)	95 (21%)	1,77 (1,31, 2,39) <sup>2</sup> <i>P</i> = 0,0002
(CR)	42 (9%)	15 (3%)	2.99 (1.63, 5.47) <sup>2</sup> <i>P</i> = 0,0004
<b>Duración de la respuesta Objetivo</b>			
Mediana	18 meses (N = 145)	16 meses (N = 95)	
<b>Sobrevivencia promedio</b>	35 meses (N = 458)	32 meses (N = 458)	<i>P</i> = 0.5136 <sup>3</sup>

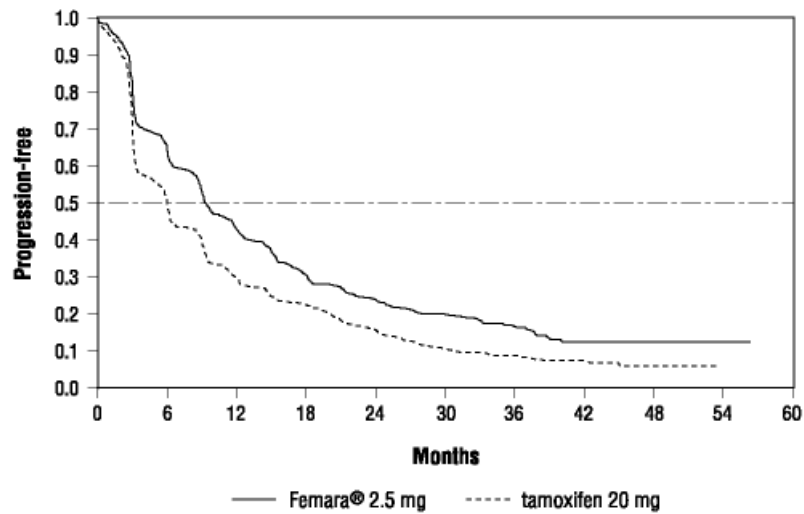
<sup>1</sup> Cociente de riesgo

<sup>2</sup> odds ratio

<sup>3</sup> global de la prueba de log-rank

La figura 2 muestra las curvas de Kaplan-Meier para TTP.

Figura 2: Las estimaciones de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión (Estudio P025)



La Tabla 13 muestra los resultados en el subgrupo de mujeres que habían recibido terapia adyuvante antiestrógeno antes, la Tabla 14, los resultados por sitio de la enfermedad y en la Tabla 15, los resultados por el estado del receptor.

Tabla 13: Eficacia en pacientes que recibieron terapia antiestrógenos Antes

Variable	Femara 2,5 mg N = 84	El tamoxifeno 20 mg N = 83
La mediana de tiempo hasta la progresión ( 95% CI)	8,9 meses (6.2, 12.5)	5,9 meses (3.2, 6.2)
Razón de riesgo para TTP (IC 95%)	0.60 (0.43, 0.84)	
Tasa de respuesta objetiva (CR + PR)	22 (26%)	7 (8%)
Odds Ratio de respuesta (IC del 95%)	3.85 (1.50, 9.60)	

Cociente de riesgos relación de menos de 1 o probabilidades mayor que 1 favores Femara; razón de riesgo mayor de relación de 1 o probabilidades menos de 1 favores tamoxifeno.

Tabla 14: Eficacia de sitio de la enfermedad

	Femara 2,5 mg	El tamoxifeno 20 mg
<b>Dominante tejido enfermo del sitio</b>		
<b>suave:</b>	N = 113	N = 115
La mediana de TTP	12,1 meses	6,4 meses
Tasa de respuesta objetiva	50%	34%
<b>Hueso:</b>	N = 145	N = 131
La mediana de TTP	9,5 meses	6,3 meses
Tasa de respuesta objetiva	23%	15%
<b>Visceras:</b>	N = 195	N = 208
La mediana de TTP	8,3 meses	4,6 meses
Tasa de respuesta objetiva	28%	17%

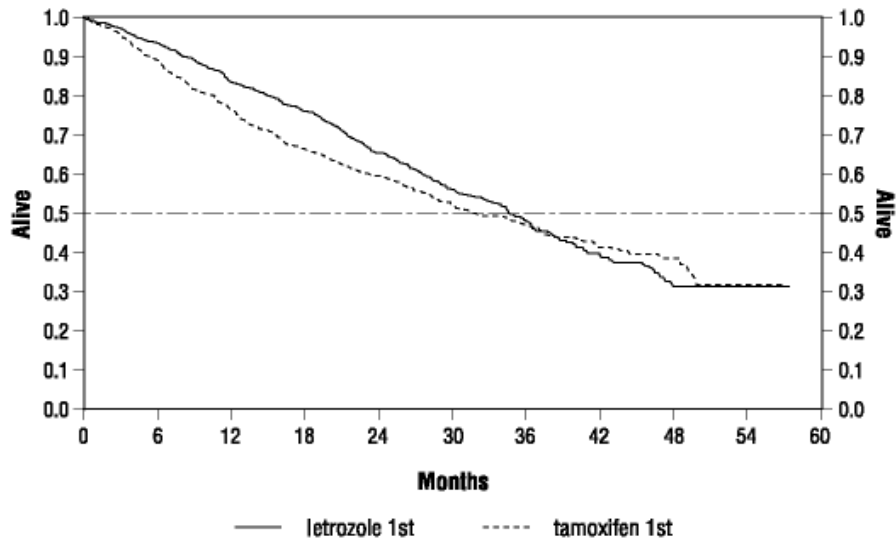
**Tabla 15: Eficacia de estado de los receptores**

Variable	Femara	El tamoxifeno
	2,5 mg	20 mg
<b>receptor positivo</b>	N = 294	N = 305
La mediana de tiempo hasta la progresión (IC 95%)	9,4 meses (8.9, 11.8)	6,0 meses (5.1, 8.5)
Razón de riesgo para TTP (IC 95%)	0.69 (0.58, 0.83)	
Tasa de respuesta objetiva (CR + PR)	97 (33%)	66 (22%)
Odds Ratio de respuesta IC del 95%	1.78 (1.20, 2.60)	
<b>receptor desconocido</b>	N = 159	N = 149
La mediana de tiempo hasta la progresión (IC 95%)	9,2 meses (6.1, 12.3)	6,0 meses (4.1, 6.4)
Razón de riesgo para TTP (IC 95%)	0.77 (0.60, 0.99)	
Tasa de respuesta objetiva (CR + PR)	48 (30%)	29 (20%)
Odds Ratio de respuesta (IC del 95%)	1.79 (1.10, 3.00)	

Cociente de riesgos relación de menos de 1 o probabilidades mayor que 1 favores Femara; razón de riesgo mayor de relación de 1 o probabilidades menos de 1 favores tamoxifeno.

La Figura 3 muestra las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia.

Figura 3: Supervivencia por grupo de tratamiento aleatorizado



**Legenda:** Femara aleatorios: n = 458, eventos 57%, mediana de supervivencia global de 35 meses (95% CI 32 a 38 meses) tamoxifeno aleatorizadas: n = 458, eventos 57%, mediana de supervivencia global de 32 meses (95% CI 28 a 37 meses) En general log-rank  $P = 0,5136$  (es decir, no hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en la supervivencia global). La mediana de supervivencia global fue de 35 meses para el grupo de Femara y 32 meses para el grupo de tamoxifeno, con una *PAGS*- valor de 0,5136.

Diseño del estudio permitió a los pacientes para cruzar sobre la progresión de la otra terapia. Aproximadamente el 50% de los pacientes cruzó al brazo de tratamiento opuesto y casi todos los pacientes que cruzaron había hecho hasta por 36 meses. El tiempo medio de cruce fue de 17 meses (Femara al tamoxifeno) y 13 meses (tamoxifeno a Femara). En los pacientes que no se cruzan con el brazo de tratamiento opuesto, la mediana de supervivencia fue de 35 meses con Femara (n = 219, IC del 95% 29 a 43 meses) vs 20 meses con tamoxifeno (n = 229, IC del 95% 16 a 26 meses ).

#### 14.5 tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado

Femara se estudió inicialmente a dosis de 0,1 mg a 5,0 mg al día en seis ensayos no comparativos (AR / BC1, P01, AR / ST1, AR / PS1, AR / ES1 y NJO-03) en 181 estrógeno posmenopáusica / receptor de progesterona positivo o desconocido pacientes con cáncer de mama avanzado tratados previamente con al menos la terapia antiestrógeno. Los pacientes habían recibido otras terapias hormonales y también pueden haber recibido un tratamiento citotóxico. Ocho (20%) de cuarenta pacientes tratados con Femara 2,5 mg al día en los ensayos logra una respuesta objetiva del tumor (respuesta completa o parcial).

Dos amplios y controlados, multinacionales (principalmente europeos) ensayos aleatorios (AR / BC2, AR / BC3) se llevaron a cabo en pacientes con cáncer de mama avanzado que habían progresado a pesar del tratamiento con antiestrógenos. Los pacientes fueron asignados al azar a Femara 0.5 mg al día, Femara 2,5 mg al día, o un acetato de comparador [megestrol 160 mg al día en un estudio (AR / BC2); y la aminoglutetimida 250 mg dos veces al día con la suplementación con corticosteroides en el otro estudio (AR / BC3)]. En cada estudio más del 60% de los pacientes había recibido antiestrógenos terapéuticos, y alrededor de un quinto de estos pacientes tuvieron una respuesta objetiva. El estudio de acetato de megestrol controlada era doble ciego; el otro estudio fue de etiqueta abierta. características iniciales seleccionados para cada estudio se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16: Selección de Demografía Población de estudio**

Parámetro	acetato de megestrol	aminoglutetimida
	Estudiar	Estudiar
Número de participantes	552	557
<b>Estado receptor</b>		
ER / PR positivo	57%	56%
ER / PR Desconocido	43%	44%
<b>La terapia previa</b>		
Sólo adyuvante	33%	38%
Terapéutica +/- Adj.	66%	62%
<b>Sitios de la enfermedad</b>		
Tejido suave	56%	50%
Hueso	50%	55%
Visceras	40%	44%

respuesta tumoral objetiva confirmada (respuesta completa más respuesta parcial) fue el criterio de valoración principal de los ensayos. Las respuestas se midieron de acuerdo con los criterios de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y se verificaron mediante revisión independiente, ciego. Todas las respuestas se confirmaron mediante una segunda evaluación 4 a 12 semanas después de la documentación de la respuesta inicial. Tabla 17 muestra los resultados para el primer ensayo (AR / BC2), con un seguimiento mínimo de 15 meses que compara Femara 0,5 mg, Femara 2.5 mg, y acetato de megestrol 160 mg al día. (Todos los análisis no están ajustados.)

**Tabla 17: Resultados del estudio de megestrol acetato**

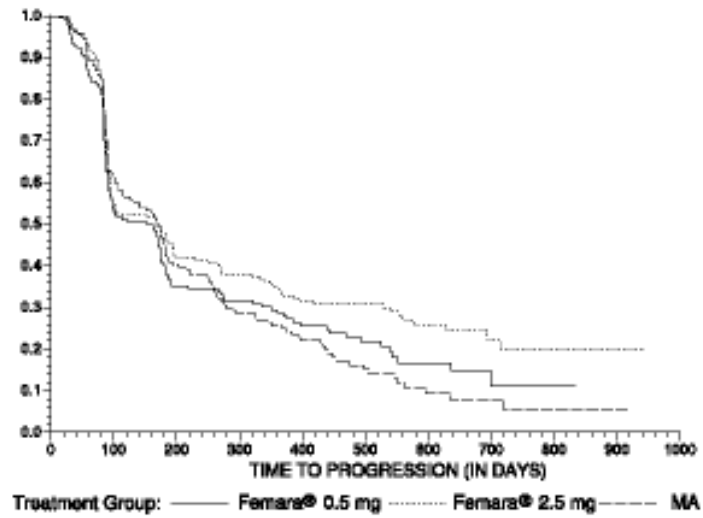
	<b>Femara 0,5 mg N = 188</b>	<b>Femara 2,5 mg N = 174</b>	<b>megestrol Acetato N = 190</b>
<b>Respuesta objetiva (CR + PR)</b>	22 (11,7%)	41 (23,6%)	31 (16,3%)
<b>Duración media de la respuesta</b>	552 días	(No alcanzado)	561 días
<b>Tiempo medio de progresión</b>	154 días	170 días	168 días
<b>La mediana de supervivencia</b>	633 días	730 días	659 días
<b>Odds Ratio de respuesta</b>	Femara 2,5: Femara 0,5 = 2,33 (CI 95%: 1,32, 4,17); P = 0,004 *		Femara 2,5: megestrol = 1,58 (CI 95%: 0,94, 2,66); P = 0,08 *
<b>El riesgo relativo de progresión</b>	Femara 2,5: Femara 0,5 = 0,81 (CI 95%: 0,63, 1,03); P = 0,09 *		Femara 2,5: megestrol = 0,77 (CI 95%: 0,60, 0,98); P = 0,03 *

\* Bilateral P<sub>AGS</sub>- valor

Las curvas de Kaplan-Meier para la progresión para el estudio de acetato de megestrol se muestran en la Figura 4.



Figura 4: Las estimaciones de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión (Megestrol Acetato de Estudio)



Los resultados para el estudio que compara Femara a aminoglutetimida (AR / BC3), con un seguimiento mínimo de 9 meses, se muestran en la Tabla 18 (se utilizan los análisis sin ajustar).

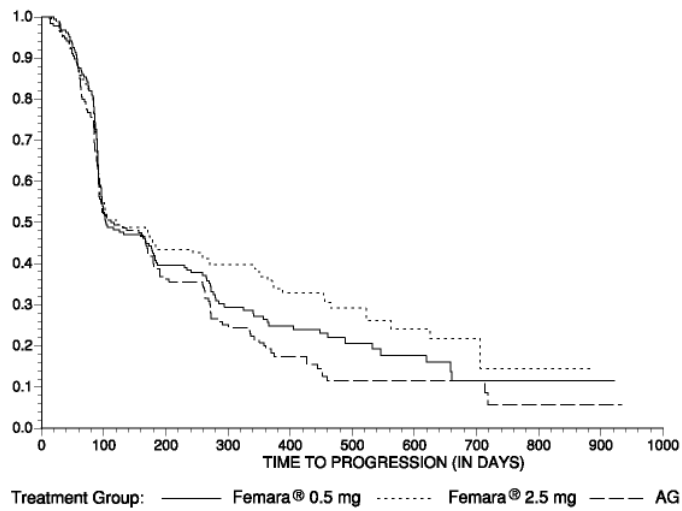
Tabla 18: Estudio de Resultados aminoglutetimida

	Femara 0,5 mg N = 193	Femara 2,5 mg N = 185	aminoglutetimida N = 179
Respuesta objetiva (CR + PR)	34 (17,6%)	34 (18,4%)	22 (12,3%)
Duración media de la respuesta	619 días	706 días	450 días
Tiempo medio de progresión	103 días	123 días	112 días
La mediana de supervivencia	636 días	792 días	592 días
Odds Ratio de respuesta	Femara 2.5: Femara 0,5 = 1,05 (CI 95%: 0,62, 1,79); $P = 0,85$ *		Femara 2.5: La aminoglutetimida = 1,61 (CI 95%: 0,90, 2,87); $P = 0,11$ *
El riesgo relativo de progresión	Femara 2.5: Femara 0,5 = 0,86 (CI 95%: 0,68, 1,11); $P = 0,25$ *		Femara 2.5: La aminoglutetimida = 0,74 (CI 95%: 0,57, 0,94); $P = 0,02$ *

\* Bilateral *PAGS*-valor

Las curvas de Kaplan-Meier para la progresión para el estudio aminoglutetimida se muestran en la Figura 5.

Figura 5: Las estimaciones de Kaplan-Meier de tiempo hasta la progresión (aminoglutetimida estudio)



#### dieciséis PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Empaquetada en frascos de HDPE con un tapón de rosca de seguridad.

Comprimidos de 2,5 mg

Frascos de 30 comprimidos ..... NDC 0078-0249-15 tienda a 25 ° C (77 ° F); excursiones permitidas a

15 ° C a 30 ° C (59 ° F a 86 ° F) [ver USP el control de temperatura de la habitación].

#### 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE embrionario y

##### fetal Toxicidad

Asesorar a las mujeres de la capacidad de reproducción del riesgo potencial para el feto y para utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Femara y durante al menos 3 semanas después de la última dosis. Asesorar a las mujeres a ponerse en contacto con su proveedor de atención médica si se quedan embarazadas, o si se sospecha de embarazo, durante el tratamiento con Femara [ ver *Advertencias y precauciones (5.6)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

##### Lactancia

Aconsejar a las mujeres no amamantar durante el tratamiento Femara y durante al menos 3 semanas después de la última dosis [ ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

##### Esterilidad

Asesorar a hembras y machos de la capacidad de reproducción del potencial de reducción de la fertilidad de Femara [ ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

##### Fatiga y mareos

Desde la fatiga y mareos se han observado con el uso de Femara y la somnolencia se informó poco común, se recomienda precaución al conducir o utilizar maquinaria.

##### Efectos de hueso

Se debe considerar a la vigilancia de la densidad mineral ósea. Distribuido por:

Novartis Pharmaceuticals Corporation East

Hanover, New Jersey, 07936 © Novartis

T2018-43