

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sybali 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de letrozol

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene:

45 mg de lactosa (monohidrato)

0,00065 mg de tartracina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, amarillos, circulares, biconvexos, lisos por ambas caras Las dimensiones aproximadas de longitud de los comprimidos recubiertos con película de Letrozol 2,5 mg son: $6,0 \pm 0,5$ mm

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pacientes adultos y de edad avanzada

La dosis recomendada de este medicamento es de 2,5 mg una vez al día. No se precisa ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, el tratamiento con letrozol debe continuar hasta que la progresión del tumor sea evidente.

En el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, el tratamiento con letrozol debe continuar durante 5 años o hasta recaída del tumor, lo que ocurra antes.

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

En el tratamiento neoadyuvante, el tratamiento con letrozol podría continuarse durante 4 a 8 meses para establecer la reducción óptima del tumor. Si la respuesta no es adecuada, el tratamiento con letrozol se debería interrumpir y programar la cirugía y/o otras opciones de tratamiento comentadas con el paciente.

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral y se puede tomar con o sin comida.

Si la paciente olvida una dosis, debe tomarla tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar la dosis siguiente (dentro de las 2 o 3 horas siguientes), se debe saltar la dosis olvidada, y la paciente debe retomar su régimen de dosificación regular. No se debe dar una dosis doble porque con dosis diarias superiores a la dosis recomendada de 2,5 mg, se observó una sobre-proporcionalidad con la exposición sistémica (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estado menopáusic

En las pacientes en las que no esté claro el estado menopáusic, se deben evaluar los niveles de hormona luteneizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y/o estradiol antes de iniciar el tratamiento con letrozol. Sólo deben recibir tratamiento con letrozol mujeres en estado endocrino posmenopáusic.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Efectos óseos

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

Tendinitis y rotura de tendón

Se puede producir tendinitis y rotura de tendones (raras). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las medidas adecuadas (p. ej., inmovilización) con el tendón afectado (ver sección 4.8).

Otras advertencias

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

Este medicamento contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene tartracina

Puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene letrozol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

plasmáticas de letrozol. Debe evitarse la administración concomitante de letrozol con tamoxifeno, otros antiestrógenos o con estrógenos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil

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

Embarazo

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

Letrozol está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

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

Letrozol está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La frecuencia de reacciones adversas para letrozol se basa principalmente en datos recogidos a partir de ensayos clínicos.

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

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

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

Listado tabular de reacciones adversas

La frecuencia de reacciones adversas para letrozol se basa principalmente en datos recogidos de los ensayos clínicos.

En los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de letrozol se registraron las reacciones adversas que se listan a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, primero las más frecuentes, utilizando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	Infección del tracto urinario
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Poco frecuentes:	Dolor tumoral ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Hipercolesterolemia
Frecuentes:	Disminución del apetito, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Poco frecuentes:	Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Palpitaciones ¹
Poco frecuentes:	Taquicardia, eventos cardíacos isquémicos (incluyendo angina de nueva aparición o bien empeoramiento, angina que requiere cirugía, infarto de miocardio e isquemia miocárdica)
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes:	Sofocos
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes:	Tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis superficial y venosa profunda)
Raras:	Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas, dispepsia ¹ , estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, vómitos
Poco frecuentes:	Sequedad de boca, estomatitis ¹
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Aumento de los enzimas hepáticos, hiperbilirrubinemia, ictericia

Frecuencia no conocida:	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Hiperhidrosis
Frecuentes:	Alopecia, erupciones (incluyendo erupción eritematosa, maculopapular, psoriaforme y vesicular), sequedad de la piel
Poco frecuentes:	Prurito, urticaria
Frecuencia no conocida:	Angioedema, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia
Frecuentes:	Mialgia, dolor óseo ¹ , osteoporosis, fracturas óseas, artritis
Poco frecuentes:	Tendinitis
Raras:	Rotura de tendón
Frecuencia no conocida:	Dedo en gatillo
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Hemorragia vaginal
Frecuencia no conocida:	Pérdidas vaginales, sequedad vulvovaginal, dolor de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga (incluyendo astenia, malestar)
Frecuentes:	Edema periférico, dolor torácico
Poco frecuentes:	Edema general, sequedad de mucosas, sed, pirexia
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Aumento de peso
Poco frecuentes:	Pérdida de peso

¹ Reacciones adversas notificadas sólo en la indicación metastásica

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

Tabla 2 Monoterapia adyuvante de letrozol frente a monoterapia con tamoxifeno– reacciones adversas con diferencias significativas

	Letrozol, tasa de incidencia		Tamoxifeno, tasa de incidencia	
	N=2448		N=2447	
	Durante el tratamiento (mediana 5 años)	Cualquier momento después de la aleatorización (mediana 8 años)	Durante el tratamiento (mediana 5 años)	Cualquier momento después de la aleatorización (mediana 8 años)
Fractura ósea	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporosis	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Eventos tromboembólicos	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarto de miocardio	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%

Hiperplasia endometrial/ cáncer de endometrio	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Nota: “Durante el tratamiento” incluye 30 días desde la última dosis. “Cualquier momento” incluye el periodo de seguimiento después de completar o discontinuar el tratamiento en estudio.				
Las diferencias se basaron en razones de riesgo e intervalos de confianza del 95%.				

Tabla 3 Tratamiento secuencial frente a monoterapia con letrozol – reacciones adversas con diferencias significativas

	Letrozol monoterapia	Letrozol→ tamoxifeno	Tamoxifeno→ Letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 años	2 años-> 3 años	2 años-> 3 años
Fracturas óseas	10,0%	7,7% *	9,7%
Trastornos proliferativos del endometrio	0,7%	3,4% **	1,7% **
Hipercolesterolemia	52,5%	44,2% *	40,8% *
Sofocos	37,6%	41,7% **	43,9% **
Hemorragia vaginal	6,3%	9,6% **	12,7% **
* Significativamente menor que con la monoterapia con letrozol			
** Significativamente mayor que con la monoterapia con letrozol			
Nota : El periodo de notificación es durante el tratamiento o en los 30 días tras la finalización del tratamiento			

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas cardiacas

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

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

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

Reacciones adversas óseas

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

En la indicación adyuvante de continuación, un número significativamente mayor de pacientes tratados con letrozol presentaron fracturas óseas u osteoporosis (fracturas óseas, 10,4% y osteoporosis, 12,2%) comparado con pacientes en el brazo placebo (5,8% y 6,4%, respectivamente). La mediana de duración de tratamiento fue de 5 años para letrozol frente a 3 años para placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis con letrozol.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

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

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

No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) en las mujeres postmenopáusicas sanas tratadas con dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol ni en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en pacientes postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 a 5 mg de letrozol, lo que indica que el bloqueo de la síntesis de estrógenos no produce acumulación de precursores androgénicos. Los niveles plasmáticos de LH y FSH y la función tiroidea evaluada por la captación de TSH, T4 y T3 no se vieron afectados por letrozol en pacientes.

Tratamiento adyuvante

Ensayo BIG 1-98

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

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

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

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

Las tasas de SLE a 5 años fueron 84% para letrozol y 81,4% para tamoxifeno.

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

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

HR = Cociente de riesgo; IC = Intervalo de confianza

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

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

Resultados a una mediana de seguimiento de 96 meses (sólo brazos de monoterapia)

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

Tabla 5 Análisis de los brazos de monoterapia: Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global con una mediana de seguimiento de 96 meses (población IT)

	letrozol 1 N=2 463	Tamoxifeno N=2459	Hazard Ratio ¹ (IC 95%)	Valor P
Eventos de supervivencia libre de enfermedad (primario) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tiempo hasta una metástasis a distancia (secundario)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Supervivencia global (secundaria) - muertes	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Análisis censurado de SLE ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Análisis censurado de SG ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

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

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

Análisis del Tratamiento Secuencial (ATS)

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

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

	N	Número de eventos ¹	Cociente de riesgo ²	(Intervalo de confianza 97.5%)	Modelo Cox Valor P
[Letrozol →]Tamoxifeno	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1463	249			

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

² Ajustado por el uso de quimioterapia

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

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

	Letrozol → Tamoxifeno	Letrozol
Número de pacientes	1540	1546
Número de pacientes con eventos de SLE (definición del protocolo)	330	319
Cociente de riesgo ¹ (IC 99%)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifeno	Tamoxifeno ²
Número de pacientes	1540	1548
Número de pacientes con eventos de SLE (definición del protocolo)	330	353
Cociente de riesgo ¹ (IC 99%)	0,92 (0,75; 1,12)	
¹	Ajustado por el uso de quimioterapia (si/no)	
²	626 (40%) pacientes cruzaron selectivamente a letrozol después de la apertura del ciego en el brazo de tamoxifeno en 2005	

Ensayo D2407

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

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

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

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

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

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

Tratamiento adyuvante de continuación (MA-17)

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

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

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

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

El análisis final realizado con una mediana de seguimiento de 62 meses confirmó la reducción significativa en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con letrozol.

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

	Mediana de seguimiento 28 meses			Mediana de seguimiento 62 meses ¹		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (IC 95%) ² Valor P	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (IC 95%) ² Valor P
Supervivencia libre de enfermedad³						
Eventos	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
Tasa de SLE a 4 años	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Supervivencia libre de enfermedad³, incluyendo muertes por cualquier causa						
Eventos	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
Tasa de SLE a 5 años	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metástasis a distancia						
Eventos	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Supervivencia global						
Muertes	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Muertes ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Cociente de riesgo; CI = Intervalo de confianza

¹ Cuando se abrió el código de randomización del estudio en 2003, 1551 pacientes asignadas al brazo de placebo pasaron a letrozol (60% de las cuales eran candidatas al cambio- es decir estaban libres de enfermedad) a una mediana de 31 meses tras la aleatorización. Los análisis que se presentan aquí no tienen en cuenta el cruce selectivo.

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

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

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

⁵ Mediana de seguimiento de 62 meses.

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

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

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

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

Tratamiento neoadyuvante

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

Tratamiento de primera línea

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

Los resultados se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9 Resultados de una mediana de seguimiento de 32 meses

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

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

El diseño del estudio permitía el cruce de las pacientes al otro tratamiento durante la progresión o salir del estudio. Aproximadamente el 50% de las pacientes cambiaron al grupo de tratamiento opuesto y el cruce se completó virtualmente en 36 meses. La mediana de tiempo hasta el cruce fue de 17 meses (de letrozol a tamoxifeno) y de 13 meses (de tamoxifeno a letrozol).

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

Tratamiento de segunda línea

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

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

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

Cáncer de mama en hombres

No se ha estudiado el uso de letrozol en hombres con cáncer de mama.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

El aclaramiento metabólico a un metabolito carbinol, inactivo farmacológicamente, es la vía de eliminación principal de letrozol ($CL_m = 2,1$ l/h) pero es relativamente lento cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Se observó que las isoenzimas del citocromo P450, 3A4 y 2A6 eran capaces de convertir letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos menos frecuentes no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan sólo un papel menor en la eliminación global de letrozol.

Durante las 2 semanas siguientes a la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con ^{14}C a voluntarias posmenopáusicas sanas, se recuperó en orina un $88,2 \pm 7,6\%$ de la radioactividad y en heces un $3,8 \pm 0,9\%$. Por lo menos un 75% de la radioactividad recuperada en la orina en 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ de la dosis) se atribuía al glucurónido del metabolito carbinol, un 9% aproximadamente a dos metabolitos no identificados y un 6% a letrozol inalterado.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal aparente en plasma es de unos 2 a 4 días. Tras la administración diaria de 2,5 mg se alcanzan niveles en estado estacionario en 2-6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones tras una dosis única de 2,5 mg, mientras que son 1,5 a 2 veces mayores que los valores en estado estacionario predichos a partir de las concentraciones tras una dosis única, indicando una ligera no linealidad en la farmacocinética de letrozol tras la administración diaria de 2,5 mg. Teniendo en cuenta que se mantienen niveles en estado estacionario con el tiempo, puede concluirse que no se produce acumulación continua de letrozol.

Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de letrozol fue proporcional a la dosis después de administración de dosis únicas orales de hasta 10 mg (rango de dosis: 0,01 a 30 mg) y después de dosis diarias de hasta 1,0 mg (rango de dosis: 0,1 a 5 mg). Después de una dosis única oral de 30 mg, hubo un ligero aumento proporcional a la dosis en el valor del AUC. Es probable que la sobre-proporcionalidad de la dosis sea el resultado de una saturación de los procesos de eliminación metabólica. Se alcanzaron niveles estables después de 1 a 2 meses con todos los regímenes de dosificación analizados (0,1-5,0 mg diarios).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no tiene efectos sobre la farmacocinética de letrozol.

Insuficiencia renal

En un estudio con 19 voluntarios de diversos grados de disfunción renal (aclaramiento de creatinina de 24 horas 9-116 mL/min) no se observó efecto sobre la farmacocinética de letrozol después de la administración de una dosis única de 2,5 mg. Además del estudio anterior que evaluaba la influencia de la insuficiencia renal sobre letrozol, se realizó un análisis de covariables con los datos de dos estudios pivotaes (estudio AR/BC2 y estudio AR/BC3). El aclaramiento de creatinina calculado (CLcr) [Rango del estudio AR/BC2: 19 a 187 mL/min; rango del estudio AR/BC3: 10 a 180 mL/min] no mostró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles valle de letrozol en plasma en el estado estacionario ($C_{mín}$). Asimismo, los datos del estudio AR/BC2 y del estudio AR/BC3 en cáncer de mama metastásico en segunda línea no mostraron evidencia de un efecto adverso de letrozol sobre el CLcr o un deterioro de la función renal.

Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ($CLcr \geq 10$ mL/min). Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal grave ($CLcr < 10$ mL/min).

Insuficiencia hepática

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

La administración oral de letrozol a ratas hembra resultó en una disminución de los apareamientos y de los cocientes de embarazo y aumentos de las pérdidas previas a la implantación.

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

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

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas en ratones, no se observó ningún tumor relacionado con el tratamiento en los ratones macho. En los ratones hembra, se observó un aumento generalmente relacionado con la dosis de la incidencia de tumores benignos de células de la teca granulosa ovárica con todas las dosis de letrozol analizadas. Se consideró que estos tumores están relacionados con la inhibición farmacológica de la síntesis de estrógenos y pueden ser debidos al aumento de LH que resulta de un descenso de los estrógenos circulantes.

Letrozol fue embriotóxico y fetotóxico en ratas y conejas preñadas tras la administración oral a dosis clínicamente relevantes. En ratas que tuvieron fetos vivos, se observó una mayor incidencia de malformaciones fetales incluyendo cabeza abovedada y fusión de vértebras cervicales/centrales. No se

observó un aumento de incidencia de malformaciones fetales en conejos. Se desconoce si esto fue una consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) o un efecto directo del fármaco (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

carboximetilalmidón sódico

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Sílice Coloidal Anhidra

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 6000

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Óxido de hierro rojo (E 172).

Tartracina (E 102)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters transparentes de PVC/PVDC/aluminio.

Envases de 10, 14, 28, 30 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adamed Laboratorios, S.L.U.
C/ de las Rosas de Aravaca, 31
2ª planta
28023 – Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.215

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

Diciembre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)