

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Loxifan 2,5 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Composición cualitativa y cuantitativa. **Composición cualitativa y cuantitativa.** Principio activo: letrozol. Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de letrozol. **Excipientes(s) con efecto conocido.** Cada comprimido contiene 61,5 mg de lactosa (monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimidos recubiertos con película, amarillo oscuro, redondos, ligeramente biconvexos con bordes biselados. En una cara la impresión "FV" y en la otra "CG". **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas** • Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano invasivo con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas. • Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas que hayan recibido con anterioridad una terapia adyuvante estándar con tamoxifeno durante 5 años. • Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas. • Cáncer de mama avanzado en mujeres en estado endocrino postmenopáusico natural o provocado artificialmente, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas anteriormente con antiestrógenos. • Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER-2 negativo y receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la cirugía inmediata. La eficacia no ha sido demostrada en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo. **Posología y forma de administración.** **Posología.** *Pacientes adultos y de edad avanzada.* La dosis recomendada de Loxifan 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 Loxifan debe continuarse hasta que la progresión del tumor sea evidente. En el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, el tratamiento con Loxifan debe continuarse 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En el tratamiento neoadyuvante, el tratamiento con Loxifan podría continuarse durante 4 a 8 meses para establecer la reducción óptima del tumor. Si la respuesta no es adecuada, el tratamiento con Loxifan 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 Loxifan en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Loxifan 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 Loxifan en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina  $\geq 10$  ml/min. No se dispone de suficientes datos sobre casos de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Insuficiencia hepática. No se requiere ajuste de dosis de Loxifan 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Forma de administración.** Loxifan 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. **Contraindicaciones** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la "Lista de excipientes" • Estado endocrino premenopáusico • Embarazo (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia") • Lactancia (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Estado menopáusico.** En las pacientes en las que no esté claro el estado menopáusico, se deben evaluar los niveles de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y/o estradiol antes de iniciar el tratamiento con Loxifan. Sólo deben recibir tratamiento con Loxifan mujeres en estado endocrino postmenopáusico. **Insuficiencia renal.** Loxifan 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 Loxifan. **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. **Efectos óseos.** Loxifan 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 "Posología y forma de administración" y "Reacciones adversas"). 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 "Reacciones adversas"). **Otras advertencias.** Se debe evitar la administración concomitante de Loxifan con tamoxifeno, otros antiestrógenos o tratamientos que contienen estrógenos puesto que estas sustancias pueden disminuir la acción farmacológica de letrozol (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Excipientes con efecto conocido.** Loxifan 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 menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio". **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. **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 Loxifan 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. fenitoina, clopidrogel). **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil.** Sólo deben utilizar Loxifan mujeres con un estado postmenopáusico claramente establecido (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Puesto que existen informes de mujeres que recuperan la función ovárica durante el tratamiento con Loxifan a pesar de tener un estado postmenopáusico claro al inicio del tratamiento, el médico debe comentar la necesidad de una anticoncepción adecuada en caso necesario. **Embarazo.** La experiencia en humanos en la que han aparecido casos aislados de defectos al nacer (fusión labial, ambigüedad genital), sugiere que Loxifan puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Loxifan está contraindicado durante el embarazo (ver "Contraindicaciones"). **Lactancia.** Se desconoce si letrozol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Loxifan está contraindicado durante la lactancia (ver "Contraindicaciones"). **Fertilidad.** La acción farmacológica de letrozol es reducir la producción de estrógenos por inhibición de la aromatasa. 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. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Loxifan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puesto que se han observado fatiga y mareo con el uso de Loxifan y se ha notificado somnolencia de forma poco frecuente, se recomienda precaución al conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. La frecuencia de reacciones adversas para Loxifan se basa principalmente en datos recogidos a partir de ensayos clínicos. Hasta aproximadamente un tercio de las pacientes tratadas con Loxifan 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 Loxifan 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 Loxifan se basa principalmente en datos recogidos de los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de Loxifan 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  $< 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Infeccio infestaciones</b>	
Poco frecuentes:	Infección del tracto urinario
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	
Poco frecuentes:	Dolor tumoral <sup>1</sup>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes:	Leucopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuencia no conocida:	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Hipercolesterolemia
Frecuentes:	Disminución del apetito, aumento del apetito
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Depresión
Poco frecuentes:	Ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Poco frecuentes:	Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano
<b>Trastornos oculares</b>	
Poco frecuentes	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes:	Palpitaciones <sup>1</sup>
Poco frecuentes:	Taquicardia, eventos cardíacos isquémicos (incluyendo angina de nueva aparición o bien empeoramiento, angina que requiere cirugía, infarto de miocardio e isquemia miocárdica)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes:	Sofocos
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes:	Tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis superficial y venosa profunda)
Raras:	Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes:	Disnea, tos
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Náuseas, dispepsia <sup>1</sup> , estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, vómitos
Poco frecuentes:	Sequedad de boca, estomatitis <sup>1</sup>
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Poco frecuentes:	Aumento de los enzimas hepáticos, hiperbilirrubinemia, ictericia
Frecuencia noconocida:	Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
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, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgia
Frecuentes:	Mialgia, dolor óseo <sup>1</sup> , osteoporosis, fracturas óseas, artritis
Poco frecuentes:	Tendinitis
Raras:	Rotura de tendón
Frecuencia no conocida:	Dedo en gatillo
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes:	Polaquiuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes:	Hemorragia vaginal
Frecuencia no conocida:	Pérdidas vaginales, sequedad vulvovaginal, dolor de las mamas
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Fatiga (incluyendo astenia, malestar)
Frecuentes:	Edema periférico, dolor torácico
Poco frecuentes:	Edema general, sequedad de mucosas, sed, pirexia
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes:	Aumento de peso
Poco frecuentes:	Pérdida de peso

<sup>1</sup> 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 Loxifan frente a la monoterapia con tamoxifeno y en el tratamiento secuencial Loxifan-tamoxifeno: **Tabla 2.** Monoterapia adyuvante de Loxifan frente a monoterapia con tamoxifeno-reacciones adversas con diferencias significativas.

	Loxifan, 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 Loxifan – reacciones adversas con diferencias significativas.

	Loxifan monoterapia	Loxifan → tamoxifeno	Tamoxifeno → Loxifan
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 años	2 años-> 3 años	2 años-> 3 años
Fractura ósea	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 Loxifan. \*\* Significativamente mayor que con la monoterapia con Loxifan. Nota: El periodo de notificación es durante el tratamiento o en los 30 días tras la finalización del tratamiento.

Reacciones adversas cardíacas. En la indicación adyuvante, además de los datos presentados en la Tabla 2, se notificaron las siguientes reacciones adversas para Loxifan 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 cardíaca (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 Loxifan (mediana de duración del tratamiento 5 años) y para placebo (mediana de duración del tratamiento 3 años), respectivamente: angina que requiere cirugía (0,8% frente a 0,6%); angina de nueva aparición o empeoramiento (1,4% frente a 1,0%); infarto de miocardio (1,0% frente a 0,7%); evento tromboembólico\* (0,9% frente a 0,3%); accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio\* (1,5% frente a 0,8%). Los eventos marcados con \* fueron diferentes de forma estadísticamente significativa en los dos brazos de tratamiento. Reacciones adversas óseas. Para consultar los datos de seguridad ósea de la indicación adyuvante, ver la Tabla 2. En la indicación adyuvante de continuación, un número significativamente mayor de pacientes tratados con Loxifan 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 Loxifan 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>. **Sobredosis.** Se han notificado casos aislados de sobredosis con Loxifan. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Carboximetilalmidón sódico (tipo A) de patata, Estearato de magnesio y Sílice coloidal anhidra. Recubrimiento: Hipromelosa (E-464), Talco, Macrogol 8000, Dióxido de titanio (E-171) y Óxido de hierro amarillo (E-172). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 5 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister de PVC/PE/PVDC/aluminio. Envases de 10(1x10), 14 (1x14), 28 (2x14), 30 (3x10), 100 (10x10) comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Farmacéutica, S.A. • Gran Vía de les Corts Catalanes, 764 • 08013 Barcelona, España. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 62.079. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 Junio 2003. Fecha de la última renovación: 24 Julio 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2020. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica **CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Financiado. Aportación reducida (Cicero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** LOXIFAN 2.5 mg comprimidos recubiertos con película, envase de 30 comprimidos recubiertos: PVP =88.56 € PVP +IVA =92.1€.