

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LETROZOL 2,5 mg
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	2,5 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/PE/PVDC con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	NOVARTIS PHARMA AG, Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):	1. NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza. Producto terminado, empacador primario y secundario. 2. NOVARTIS FARMA S.P.A., Torre Annunziata, Italia. Empacador primario y secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-22-036-L02
Fecha de Inscripción:	6 de junio de 2022.
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Letrozol	2,5 mg
Lactosa monohidratada	61,5 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C.

Indicaciones terapéuticas:

El letrozol no está indicado en el cáncer de mama sin presencia de receptores hormonales.

El letrozol está indicado en:

El tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas afectas de cáncer de mama incipiente invasivo con receptores hormonales.

El tratamiento adyuvante de continuación en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente invasivo que han recibido previamente tratamiento adyuvante convencional con tamoxifeno durante 5 años.

El tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado hormonodependiente.

El tratamiento del cáncer de mama avanzado, después de la recidiva o la progresión de la enfermedad, en mujeres en un estado endocrino posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con

antiestrógenos.

El tratamiento neoadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HER-2 negativo con presencia de receptores hormonales en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la intervención quirúrgica inmediata.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Estado endocrino premenopáusico, embarazo y lactancia (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Disfunción renal

No se han investigado los efectos de Letrozol en pacientes con una depuración de creatinina 10 ml/min. Antes de administrar Letrozol se deben sopesar detenidamente los posibles riesgos y beneficios.

Disfunción hepática

En pacientes con disfunción hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal son aproximadamente dos veces mayores que las observadas en voluntarias sanas. En consecuencia, tales pacientes deben someterse a una supervisión rigurosa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Efectos óseos

Se han registrado casos de osteoporosis y fracturas óseas con el uso de Letrozol. Por consiguiente, se recomienda vigilar la salud ósea general durante el tratamiento (véanse los apartados REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinamia).

Estado menopáusico

En pacientes cuyo estado menopáusico no se conoce, se medirán las concentraciones de hormona luteinizante (lutropina [LH]), hormona foliculoestimulante (FSH) o estradiol antes de comenzar el tratamiento con Letrozol. Solo deben recibir Letrozol las mujeres con un estado endocrino posmenopáusico confirmado.

Fecundidad

La acción farmacológica del letrozol es la reducción de la producción de estrógenos por inhibición de la aromatasa. En las mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos comporta un aumento, por retroalimentación, de las concentraciones de gonadotropinas (LH, FSH). A su vez, las concentraciones elevadas de FSH estimulan el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

Interacciones

Se evitará la administración simultánea de Letrozol con tamoxifeno u otras terapias que contengan antiestrógenos o estrógenos, dado que estos medicamentos pueden disminuir la actividad farmacológica del letrozol. No se sabe cómo se produce esta interacción (véase el apartado INTERACCIONES).

Efectos indeseables:

Resumen del perfil toxicológico

En general, Letrozol se ha tolerado bien en todos los estudios como tratamiento de primera y de segunda línea del cáncer de mama avanzado, como tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente y como tratamiento adyuvante de continuación en mujeres que habían recibido previamente tratamiento adyuvante de referencia con tamoxifeno. Sufrieron reacciones adversas aproximadamente una tercera parte de las pacientes que recibieron Letrozol en el marco del tratamiento de las metástasis y de la terapia neoadyuvante, cerca del 81% de las pacientes en el contexto del tratamiento adyuvante (tanto en el grupo de Letrozol como en el del tamoxifeno) al cabo de una mediana de 60 meses de tratamiento y aproximadamente el 80% de las pacientes en el contexto de la terapia adyuvante de continuación (tanto en el grupo de Letrozol como en el del placebo, al cabo de una mediana de 60 meses de tratamiento). Por lo general, las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza leve o moderada, y muchas guardaban relación con la privación de estrógenos.

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron los sofocos, las artralgias, las náuseas y la fatiga. Muchas reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ejemplo, los sofocos, la alopecia y la hemorragia vaginal). Las reacciones adversas que se enumeran en la Tabla 1 se registraron en los estudios clínicos y en la experiencia desde la comercialización de Letrozol.

Tabla 1 Resumen tabulado de las reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia desde la comercialización de Letrozol

Las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de frecuencia, aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 10\%$), infrecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$), muy raras ($< 0,01\%$), de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 1

Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Infección urinaria
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y los pólipos)	
Infrecuentes	Dolor de origen tumoral ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuentes Leucopenia

Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipercolesterolemia
Frecuentes	Pérdida de apetito, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión
Infrecuentes	Ansiedad (incluido el nerviosismo), irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, mareos, vértigo
Somnolencia, insomnio, memoria deficiente, disestesia (incluidas las parestesias y la hipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano	
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Palpitaciones
Taquicardia, eventos cardíacos isquémicos (incluidos la angina de reciente aparición, el empeoramiento de la angina, la angina que precisa tratamiento quirúrgico, el infarto de miocardio y la isquemia miocárdica)	
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Sofocos
Frecuentes	Hipertensión arterial
Tromboflebitis (incluidas la tromboflebitis superficial y la profunda)	
Raras	Embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal	
Infrecuentes	Estomatitis, sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	
Infrecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, ictericia
Muy raras	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Hiperhidrosis
Alopecia, sequedad cutánea, exantema (incluidos el exantema eritematoso, maculopapular, psoriasiforme y vesicular)	

Infrecuentes	Prurito, urticaria
De frecuencia desconocida	Angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes	Artralgia
Mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas, artritis, dorsalgia	

¹ Reacciones adversas registradas solo en la indicación del cáncer metastásico.

² Frecuencia determinada a partir de los datos del estudio FACE

³ En algunos casos «caídas» se notificó como consecuencia de otros eventos adversos como mareos o vértigo.

Descripción de reacciones adversas específicas

Reacciones adversas cardíacas

En el contexto del tratamiento adyuvante, además de los datos que se presentan en la Tabla 6, se han notificado los siguientes eventos adversos con Letrozol y con el tamoxifeno, respectivamente (mediana de la duración del tratamiento de 5 años): angina de pecho con necesidad de intervención quirúrgica (1,0% frente al 1,0%); insuficiencia cardíaca (1,1% frente al 0,6%); hipertensión arterial (5,6% frente al 5,7%); accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (2,1% frente al 1,9%).

En el contexto del tratamiento adyuvante de continuación con Letrozol (mediana de la duración del tratamiento de 5 años) y el placebo (mediana de la duración del tratamiento de 3 años), respectivamente, se registraron las siguientes reacciones adversas: angina de pecho con necesidad de intervención quirúrgica (0,8% frente al 0,6%); angina de pecho de reciente aparición o agravada (1,4% frente al 1,0%); infarto de miocardio (1,0% frente al 0,7%); evento tromboembólico* (0,9% frente al 0,3%); accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio* (1,5% frente al 0,8%).

Se indican con un asterisco (*) los eventos con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Reacciones adversas óseas

En la Tabla 6 pueden consultarse los datos sobre los eventos adversos óseos en el contexto del tratamiento adyuvante.

En el marco del tratamiento adyuvante de continuación, la proporción de pacientes que sufrieron fracturas óseas u osteoporosis fue significativamente mayor con Letrozol (fracturas óseas: 10,4%; osteoporosis: 12,2%) que con el placebo (5,8% y 6,4%, respectivamente). La mediana de la duración del tratamiento fue de 5 años con Letrozol y 3 años con el placebo.

Posología y modo de administración:

Población destinataria general

Adultos

La dosis recomendada de Letrozol es de 2,5 mg una vez al día. En el marco del tratamiento adyuvante y del tratamiento adyuvante de continuación, la administración de Letrozol debe mantenerse durante 5 años o hasta que recidive el tumor, en el caso de que esto suceda antes. En el gran estudio fundamental del letrozol en comparación con el tamoxifeno en el marco del tratamiento adyuvante, no se obtuvo ningún

beneficio en cuanto a la eficacia o la seguridad mediante la administración secuencial de estos medicamentos, en comparación con la administración continua de letrozol durante 5 años. En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento con Letrozol debe mantenerse hasta que la progresión tumoral sea evidente. En el contexto de la terapia neoadyuvante (preoperatoria), el tratamiento con Letrozol debe mantenerse durante 4 a 8 meses a fin de lograr una reducción tumoral óptima. Si la respuesta no es adecuada, se suspenderá el tratamiento con Letrozol, se programará el tratamiento quirúrgico y se comentarán con la paciente otras opciones terapéuticas.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis de Letrozol en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de la escala de Child-Pugh). No se dispone de suficientes datos sobre las pacientes con disfunción hepática grave, pero dichas pacientes (clase C de la escala de Child-Pugh) deben someterse a una vigilancia estrecha (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis de Letrozol en pacientes con insuficiencia renal con una depuración de creatinina (CLcr) $\geq$ 10 ml/min. No hay suficientes datos sobre casos de insuficiencia renal con una CLcr $<$ 10 ml/min (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

Pacientes pediátricos

No se recomienda usar Letrozol en niños ni adolescentes. No se han confirmado la seguridad ni la eficacia de Letrozol en niños y adolescentes de hasta 17 años. Los datos disponibles son limitados, por lo que no puede hacerse ninguna recomendación en cuanto a la posología.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario hacer ajustes posológicos en pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Letrozol debe administrarse por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos, ya que éstos no tienen ningún efecto en el grado de absorción.

Omisión de una dosis

En el caso de que la paciente omita una dosis, debe tomarla tan pronto como se acuerde. No obstante, si ya es casi el momento de la siguiente dosis, la paciente no tomará la dosis omitida y proseguirá con su pauta posológica habitual. Las dosis no deben duplicarse, porque con dosis diarias superiores a la dosis recomendada de 2,5 mg se ha observado un aumento de la exposición sistémica desproporcionado (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Interacción con otros productos medicinales 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, clopidrogel).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Letrozol está contraindicado durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES). No obstante, desde la comercialización de Letrozol se han notificado casos de aborto espontáneo o de anomalías congénitas en hijos de mujeres que habían tomado este medicamento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) durante el embarazo.

Se han notificado casos aislados de defectos congénitos (fusión labial, genitales ambiguos) en neonatos cuyas madres recibieron Letrozol durante el embarazo para indicaciones no contempladas en la ficha técnica (tratamiento de la infertilidad, inducción de la ovulación).

Lactancia

Letrozol está contraindicado durante la lactancia (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Mujeres y varones con capacidad de procrear

El médico ha de plantear la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos adecuados a las mujeres que puedan quedarse embarazadas, incluidas las mujeres perimenopáusicas o las que han entrado recientemente en la posmenopausia, hasta que se haya establecido por completo el estado posmenopáusico.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Durante el tratamiento con Letrozol, se han registrado casos de fatiga y mareos, y también somnolencia de forma ocasional, por lo que se aconseja tener cautela al conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

Se han registrado casos aislados de sobredosis con el uso de Letrozol.

No se conoce ningún tratamiento específico de la sobredosis; el tratamiento deberá ser sintomático y de apoyo.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BG04.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Terapia endocrina, Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, Inhibidores enzimáticos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La eliminación de los efectos estimulantes mediados por los estrógenos es un requisito previo para lograr la respuesta del tumor cuando el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En las mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se producen fundamentalmente por acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos suprarrenales —principalmente la androstenodiona y la testosterona— en estrona (E1) y estradiol (E2). La inhibición de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido canceroso puede lograrse, pues, mediante la inhibición específica de la enzima aromatasa.

El letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe a esta enzima uniéndose de forma competitiva al grupo hemo de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo que conduce a una disminución de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.

Farmacodinamia

En mujeres posmenopáusicas sanas, la administración de dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol reduce las concentraciones séricas de estrona y estradiol en un 75% a 78% y un 78% respecto a los valores iniciales, respectivamente. Se logra la reducción máxima al cabo de 48-78 horas.

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, la administración de dosis diarias de 0,1-5 mg reduce la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75%-95% respecto a los valores iniciales en todas las pacientes tratadas. Con dosis iguales o superiores a 0,5 mg, muchos valores de la concentración de estrona y de sulfato de estrona están por debajo del límite de detección analítica, lo cual indica que estas dosis logran una mayor depresión estrogénica. En todas estas pacientes la depresión estrogénica se mantuvo durante todo el tratamiento.

El letrozol inhibe de forma sumamente específica la actividad de la aromatasa. No se han observado alteraciones de la esteroidogénesis suprarrenal. Tampoco se han apreciado cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11- desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH, ni en la actividad de la renina plasmática en pacientes posmenopáusicas tratadas con dosis diarias de letrozol entre 0,1 mg y 5 mg. La prueba de estimulación con ACTH — practicada al cabo 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 o 5 mg— no indicó merma alguna de la producción de aldosterona o de cortisol. En consecuencia, no se requieren suplementos de glucocorticoides ni de mineralocorticoides.

No se observaron variaciones en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenodiona y testosterona) en mujeres posmenopáusicas sanas tratadas con dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg o 2,5 mg de letrozol, ni tampoco en las concentraciones plasmáticas de androstenodiona en pacientes posmenopáusicas que reciben dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg, lo cual indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no comporta una acumulación de precursores androgénicos. El letrozol no modifica las concentraciones plasmáticas de LH y FSH en las pacientes, como tampoco la función tiroidea, a juzgar por la captación de TSH, T4 y T3.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

El letrozol se absorbe de forma rápida y completa en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). La ingestión concomitante de alimentos disminuye ligeramente la velocidad de absorción (mediana del $t_{m\acute{a}x}$: 1 hora en ayunas

frente a 2 horas con la administración posprandial; media de la $C_{m\acute{a}x}$: $129 \pm 20,3$ nmol/L en ayunas y $98,7 \pm 18,6$ nmol/L con la administración posprandial), pero el grado de absorción (AUC) no varía. No se considera que este leve efecto sobre la velocidad de absorción revista interés clínico, por lo que el letrozol puede administrarse con independencia del horario de las comidas.

Distribución

El letrozol se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 60%, sobre todo a la albúmina (55%). La concentración de letrozol en los eritrocitos es aproximadamente un 80% de la apreciada en el plasma. Tras la administración de 2,5 mg de ^{14}C -letrozol, cerca del 82% de la radiactividad en el plasma corresponde al compuesto inalterado. Así pues, la exposición sistémica a los metabolitos es reducida. El letrozol se distribuye amplia y rápidamente hacia los tejidos. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario es aproximadamente de $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformación y metabolismo

La transformación metabólica en el metabolito carbinol farmacológicamente inactivo es la principal vía de eliminación del letrozol ($CL_m = 2,1$ l/h), aunque es relativamente lenta en comparación con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Las formas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 son capaces de convertir el letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos secundarios no identificados, así como la eliminación directa por vía renal o fecal, constituyen una fracción minoritaria de la eliminación global del letrozol. En las dos semanas posteriores a la administración de 2,5 mg de ^{14}C -letrozol a voluntarias posmenopáusicas sanas, un 88,2% $\pm$ 7,6% de la radiactividad se recuperaba en la orina y un 3,8% $\pm$ 0,9% en las heces. De la radioactividad recuperada en la orina durante un máximo de 216 horas, al menos el 75% ($84,7\% \pm 7,8\%$ de la dosis) correspondía al glucurónido del metabolito carbinol, aproximadamente un 9% a dos metabolitos no identificados y el 6% al letrozol inalterado.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal aparente en el plasma es de unos 2 a 4 días. Tras la administración diaria de 2,5 mg, las concentraciones estacionarias se alcanzan en 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario son unas 7 veces mayores que las que se aprecian tras la administración de una dosis única de 2,5 mg, y de 1,5 a 2 veces superiores a los valores en el estado estacionario que cabría esperar en función de las concentraciones determinadas tras una dosis única, lo cual indica cierta falta de linealidad en la farmacocinética del letrozol cuando se administran 2,5 mg al día. Las concentraciones en el estado estacionario se mantienen con el tiempo, por lo que cabe suponer que no se produce una acumulación continua del letrozol.

Linealidad y ausencia de linealidad

La farmacocinética del letrozol fue proporcional a la dosis después de administrar dosis orales únicas de hasta 10 mg (intervalo de dosis: de 0,01 mg a 30 mg) y después de dosis diarias de hasta 1,0 mg (intervalo de dosis: de 0,1 mg a 5 mg). Tras administrar una dosis oral única de 30 mg, se produjo un aumento del valor del AUC desproporcionado respecto a la dosis. Con dosis diarias de 2,5 mg y de 5 mg, los valores del AUC aumentaron aproximadamente 3,8 y 12 veces en lugar de 2,5 y 5 veces, respectivamente, en comparación con la dosis de 1,0 mg/d. Así pues, la dosis recomendada de 2,5 mg/d puede ser una dosis límite con la que se hace aparente el inicio del aumento desproporcionado del AUC respecto a la dosis, mientras que con 5 mg/d dicho aumento desproporcionado respecto a la dosis es más pronunciado. Es

probable que este aumento desproporcionado respecto a la dosis se deba a la saturación de los procesos de eliminación metabólicos. Se alcanzaron concentraciones estacionarias al cabo de 1 a 2 meses con todas las pautas posológicas examinadas (0,1-5,0 mg/d).

Poblaciones especiales

Ancianos

La edad no afecta a la farmacocinética del letrozol.

Disfunción renal

En un estudio que incluyó a 16 mujeres posmenopáusicas voluntarias con diversos grados de función renal (depuración de creatinina en 24 horas de 9 ml/min a 116 ml/min), no se observó efecto alguno en la exposición sistémica farmacocinética del letrozol después de la dosis única de 2,5 mg. Además del estudio mencionado, que evaluó la influencia de la disfunción renal en el letrozol, se llevó a cabo un análisis de covariables en los datos de dos estudios fundamentales (estudios AR/BC2 y AR/BC3). La depuración de creatinina (CLcr) calculada (intervalo en el estudio AR/BC2: 19 ml/min a 187 ml/min; intervalo en el estudio AR/BC3: 10 ml/min a 180 ml/min) no evidenció una asociación estadísticamente significativa con las concentraciones mínimas del letrozol en el plasma en el estado estacionario ($C_{mín}$). Por otra parte, los datos de los estudios AR/BC2 y AR/BC3 en el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama metastásico no evidenciaron efectos adversos del letrozol en la CLcr ni una alteración de la función renal.

Así pues, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal (CLcr $\geq$ 10 ml/min). Se dispone de escasa información sobre las pacientes con disfunción renal grave (CLcr < 10 ml/min).

Disfunción hepática

En un estudio similar con sujetos con diversos grados de función hepática, la media del AUC de los voluntarios con disfunción hepática moderada (clase B de la escala de Child-Pugh) fue un 37% mayor que en los sujetos normales, pero seguía estando dentro del intervalo de valores observados en individuos sin alteración de la función hepática. En un estudio de la farmacocinética del letrozol después de administrar una dosis oral única en 8 sujetos con cirrosis hepática y disfunción hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh) en comparación con voluntarios sanos ($n = 8$), el AUC y el $t_{1/2}$ aumentaron en un 95% y un 187%, respectivamente. Cabe esperar, pues, que las pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática grave estén expuestas a concentraciones más elevadas de letrozol que las pacientes sin tal disfunción. Sin embargo, dado que no se observó un aumento de la toxicidad en las mujeres que recibieron dosis de 5 mg/d o 10 mg/d, no parece justificado reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática grave, si bien conviene vigilar de cerca a tales pacientes. Además, en dos estudios debidamente controlados en los que participaron 359 pacientes con cáncer de mama avanzado, ni la disfunción renal (depuración de creatinina estimada: 20 ml/min a 50 ml/min) ni la disfunción hepática afectaron a la concentración de letrozol.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento adyuvante

Estudio BIG 1-98 (CFEM345 0019)

El estudio BIG 1-98 fue un estudio multicéntrico, con doble enmascaramiento, en el que más de 8000 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente con

receptores hormonales fueron asignadas aleatoriamente a alguno de los siguientes grupos: A) tamoxifeno durante 5 años; B) Letrozol durante 5 años; C) tamoxifeno durante 2 años y a continuación Letrozol durante 3 años; D) Letrozol durante 2 años y luego tamoxifeno durante 3 años.

La variable de valoración principal fue la supervivencia sin enfermedad (SSE); las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron el tiempo transcurrido hasta la aparición de metástasis a distancia (TMD), la supervivencia sin enfermedad a distancia (SSED), la supervivencia global (SG), la supervivencia sin enfermedad sistémica (SSES), el cáncer de mama contralateral invasivo y el tiempo transcurrido hasta la recidiva del cáncer de mama.

Resultados de eficacia tras un seguimiento de 26 meses y de 60 meses (mediana)

Los datos de la Tabla 2 reflejan los resultados del análisis básico principal e incluyen los datos obtenidos en los grupos de la monoterapia (A y B) y los datos de los dos grupos en los que se cambió de tratamiento (C y D) tras una mediana de duración del tratamiento de 24 meses y una mediana del seguimiento de 26 meses, y tras una mediana de duración del tratamiento de 32 meses y una mediana del seguimiento de 60 meses, respectivamente. Las tasas de supervivencia sin enfermedad al cabo de 5 años fueron del 84% con Letrozol y del 81,4% con el tamoxifeno.

Tabla 2

Tabla | Análisis básico principal: Supervivencia sin enfermedad y supervivencia global tras una mediana del seguimiento de 26 meses y de 60 meses (población por intención de tratar)

	Análisis básico principal					
	Seguimiento de 26 meses (mediana)			Seguimiento de 60 meses (mediana)		
	Letrozol N = 4003	Tamoxifeno N = 4007	RRI ¹ (IC del 95%) p	Letrozol N = 4003	Tamoxifeno N = 4007	RRI ¹ (IC del 95%) p
Eventos de supervivencia sin enfermedad (variable de valoración principal) ²	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Supervivencia global ³	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

RRI = razón de riesgos instantáneos; IC = intervalo de confianza.

¹ Prueba de rangos logarítmicos, estratificada por la opción de asignación aleatoria y el uso de quimioterapia (sí o no)

² Eventos de SSE: recidiva locoregional, metástasis a distancia, cáncer de mama contralateral invasivo, segunda neoplasia maligna primaria (no mamaria), muerte por cualquier causa sin un evento de cáncer anterior.

³ Número de muertes

Resultados tras 96 meses (mediana) de seguimiento (solo grupos monoterapéuticos)

En la Tabla 3 se presenta el análisis por grupos monoterapéuticos, que proporciona una actualización a largo plazo de la eficacia de la monoterapia con Letrozol en

comparación con la monoterapia con tamoxifeno (mediana de la duración del tratamiento adyuvante: 5 años).

Tabla 4 Análisis de tratamientos secuenciales de la supervivencia sin enfermedad con letrozol como tratamiento endocrino inicial (población del cambio de tratamiento del ATS)

	N	Número de eventos	Razón de riesgos instantáneos ²	(Intervalo de confianza del 95%)	Valor de P calculado con el modelo de regresión de Cox
[Letrozol→]Tamoxifeno	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1463	249			

¹ Definición del protocolo, que incluye segundas neoplasias malignas primarias no mamarias después del cambio de tratamiento / más allá de 2 años.

² Ajustada según el uso de quimioterapia.

No hubo diferencias significativas en la SSE, la SG, la SSES ni la SSED en las comparaciones pareadas de los ATS a partir de la aleatorización (Tabla 5).

Tabla 5 Análisis de tratamientos secuenciales a partir de la aleatorización (ATS-A) de la supervivencia sin enfermedad (población del ATS-A por intención de tratar)

	Letrozol → Tamoxifeno	Letrozol
Número de pacientes	1540	1546
Número de pacientes con eventos de SSE (definición del protocolo)	330	319
Razón de riesgos instantáneos ¹ (IC del 99%)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifeno	Tamoxifeno ²
Número de pacientes	1540	1548
Número de pacientes con eventos de SSE (definición del protocolo)	330	353
Razón de riesgos instantáneos ¹ (IC del 99%)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Ajustada según el uso de quimioterapia (sí o no)

² 626 (40%) pacientes pasaron selectivamente al tratamiento con letrozol después del desvelamiento de la asignación del grupo del tamoxifeno en 2005.

Las Tablas 6 y 7 a continuación aportan información sobre las diferencias significativas entre la monoterapia con Letrozol en comparación con la monoterapia con tamoxifeno, y en el tratamiento secuencial con Letrozol y tamoxifeno.

Tabla 6. Monoterapia adyuvante con Letrozol en comparación con la monoterapia con tamoxifeno - Eventos adversos con diferencias significativas

	Letrozol N = 2448	Tamoxifeno N = 2447
--	----------------------	------------------------

	Durante el tratamiento (mediana de 5 años)	En cualquier momento después de la aleatorización (mediana de 96 meses)	Durante el tratamiento (mediana de 5 años)	En cualquier momento después de la aleatorización (mediana de 96 meses)
Fractura ósea	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporosis	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Eventos	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarto de miocardio	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplasia de endometrio / cáncer de endometrio	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
<i>Nota: La mediana de la duración del tratamiento fue de 60 meses. El período de notificación incluye el período de tratamiento más 30 días después de la conclusión del tratamiento.</i> <i>«En cualquier momento después de la aleatorización» incluye el período de seguimiento tras finalizar o suspender el tratamiento del estudio.</i>				

Tabla 7 Tratamiento secuencial en comparación con la monoterapia con Letrozol
- Eventos adversos con diferencias significativas

	rapia con Letrozol 5 años	trozol >Tamoxifeno 2 años + 3 años	omoxifeno >Letrozol 2 años + 3 años
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
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 menos que con la monoterapia con Letrozol. ** Significativamente más que con la monoterapia con Letrozol. <i>Nota: El período de notificación incluye el período de tratamiento más 30 días después de la conclusión del tratamiento.</i>			

Estudio CFEM345D2407

El estudio D2407 fue un estudio de la seguridad después de la autorización de comercialización, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento, que se diseñó para comparar los efectos del tratamiento adyuvante con letrozol y tamoxifeno sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los lípidos séricos. Se asignó a un total de 263

pacientes al tratamiento con letrozol durante 5 años (133 mujeres posmenopáusicas) o con tamoxifeno durante 2 años seguido por letrozol durante 3 años (130 pacientes). Todas las evaluaciones de la DMO y de los lípidos séricos se llevaron a cabo en laboratorios centrales especializados que desconocían el tratamiento recibido por cada paciente. El análisis principal de la DMO y los lípidos séricos se realizó a los 2 años.

A los dos años se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos con respecto a la DMO de la columna lumbar (L2-L4) —un criterio principal de valoración—, con una disminución del 4,1% (mediana) en el grupo que recibió letrozol frente a un aumento del 0,3% (mediana) en el grupo que recibió tamoxifeno. Los resultados de la DMO de la cadera total fueron similares a los obtenidos en la columna lumbar, si bien menos pronunciados.

Ninguna de las pacientes que tenían una DMO normal al inicio del estudio presentó una osteoporosis durante los 5 años de tratamiento, y solo una paciente que tenía osteopenia al inicio del estudio (puntuación T de -1,9) desarrolló una osteoporosis durante el período de tratamiento (la evaluación se hizo mediante una revisión central).

Aunque las diferencias entre tratamientos al cabo de 5 años fueron menos pronunciadas, de modo que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos en los cambios clínicamente importantes relacionados en la DMO definidos en el protocolo, en conjunto, se mantuvieron diferencias sustanciales en los efectos de los dos tratamientos en la DMO y los eventos óseos. En las pacientes con una puntuación T normal al inicio del estudio, la proporción de pacientes con una reducción de al menos el 6% en la DMO de la columna lumbar en un plazo de un año o con disminuciones acumuladas de al menos el 8% durante todo el período de tratamiento fue mayor en el grupo del letrozol que en el grupo del tratamiento secuencial. Aunque en general no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a las fracturas clínicas, tres cuartas partes de las fracturas registradas en el grupo del tratamiento secuencial ocurrieron después de pasar al tratamiento con letrozol. Sin embargo, tanto las fracturas clínicas como las fracturas inminentes tendieron a ocurrir en pacientes con un estado óseo comprometido, es decir, en pacientes con puntuaciones T de la DMO más bajas al inicio del estudio, así como en pacientes con antecedentes de fracturas.

Las concentraciones de colesterol total (en ayunas) descendieron un 16% (mediana) en el grupo tratado con tamoxifeno a los 6 meses, y permanecieron en ese nivel a lo largo de todo el tratamiento con tamoxifeno. En el grupo tratado con letrozol, las concentraciones de colesterol total se mantuvieron relativamente estables a lo largo del tratamiento. Las concentraciones de colesterol LDL disminuyeron en el grupo tratado con tamoxifeno, permaneciendo estables en el tratado con letrozol. Por consiguiente, durante los 2 primeros años del estudio existieron diferencias estadísticamente significativas favorables al tamoxifeno en cuanto al colesterol total, el colesterol LDL y el cociente HDL/LDL. En el caso de los triglicéridos no existieron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Tratamiento adyuvante de continuación

Estudio MA-17 (CFEM345MA17)

En un estudio multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado y comparativo con placebo (MA-17), más de 5100 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario y presencia de receptores confirmada o desconocida que habían finalizado el tratamiento adyuvante con tamoxifeno (de 4,5 a 6 años) fueron asignadas aleatoriamente al tratamiento con Letrozol o al placebo durante 5 años.

La variable principal de valoración fue la supervivencia sin enfermedad, definida como el intervalo entre la aleatorización y la primera aparición de una recidiva locorregional, una metástasis a distancia o cáncer de mama contralateral.

El primer análisis provisional planificado, tras una mediana de seguimiento de unos 28 meses (el 25% de las pacientes se sometieron a seguimiento durante al menos 38 meses) mostró que Letrozol redujo significativamente el riesgo de recidiva del cáncer de mama en un 42% en comparación con el placebo (RRI: 0,58; IC del 95%: 0,45 a 0,76; $P = 0,00003$). Se observó una ventaja con el letrozol independientemente del estado respecto a la afectación de los ganglios linfáticos. No hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global (Letrozol: 51 muertes, placebo: 62 muertes; RRI: 0,82; IC del 95%: 0,56 a 1,19).

En consecuencia, tras el primer análisis provisional, se desveló la asignación de tratamientos del estudio y se prosiguió el mismo sin enmascaramiento; se permitió que las pacientes del grupo del placebo pasaran al tratamiento con Letrozol durante un período de hasta 5 años. En las pacientes que decidieron no cambiar de tratamiento se realizó un seguimiento limitado a la observación. Más del 60% de las pacientes idóneas (las que estaban libres de la enfermedad al desvelarse la asignación del tratamiento) optaron por pasar al tratamiento con Letrozol. El análisis final incluyó a 1551 mujeres que pasaron del placebo a Letrozol al cabo de una mediana de 31 meses (intervalo de 12 a 106 meses) tras la finalización del tratamiento adyuvante con tamoxifeno. La mediana de la duración del tratamiento con Letrozol después del cambio desde el placebo fue de 40 meses.

El análisis final que se realizó tras un seguimiento de 62 meses (mediana) confirmó la

Tabla 8 Supervivencia sin enfermedad y supervivencia global (población por intención de tratar modificada)

	Seguimiento de 28 meses (mediana)			Seguimiento de 62 meses (mediana)		
	Letrozol <i>N</i> = 2582	Placebo <i>N</i> = 2586	RRI (IC del 95%) ² Valor de <i>P</i>	Letrozol <i>N</i> = 2582	Placebo <i>N</i> = 2586	RRI (IC del 95%) ² Valor de <i>P</i>
Supervivencia sin 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 SSE a los 4 años	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Supervivencia sin enfermedad³, incluidas las 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 SSE a los 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	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13

¹ Cuando se desveló la asignación de tratamiento del estudio, en 2003, 1551 pacientes del grupo del placebo (el 60% de las pacientes aptas para cambiar de tratamiento, es decir, las que estaban libres de la enfermedad) pasaron al tratamiento con letrozol 31 meses después de la aleatorización (mediana). Los análisis que aquí se presentan ignoran el cambio selectivo de grupo de tratamiento.

² Estratificada según el estado respecto a los receptores, el estado respecto a la afectación de los ganglios linfáticos y la quimioterapia adyuvante previa.

³ Definición del protocolo de los eventos de supervivencia sin enfermedad: recidiva locorregional, metástasis a distancia o cáncer de mama contralateral.

⁴ Análisis exploratorio, en el que los períodos de seguimiento se sometieron a censura estadística en la fecha del cambio de tratamiento (de producirse) en el grupo del placebo.

⁵ Seguimiento de 62 meses (mediana).

⁶ Mediana del seguimiento hasta el cambio de tratamiento (en el caso de que tuviera lugar) de 37 meses.

En el subestudio óseo de MA-17, en el que se administró simultáneamente calcio y vitamina D, se observaron disminuciones de la DMO en comparación con el inicio del estudio que fueron mayores con Letrozol que con el placebo. La única diferencia estadísticamente significativa tuvo lugar al cabo de 2 años y se refirió a la DMO en la cadera total (mediana de la disminución del 3,8% con el letrozol y del 2,0% con el placebo).

En el subestudio de los lípidos de MA-17, no se hallaron diferencias significativas entre el letrozol y el placebo en lo que respecta al colesterol total y a cualquiera de las fracciones lipídicas.

En el subestudio de la calidad de vida actualizado no hubo diferencias significativas entre los tratamientos en lo que se refiere a la puntuación del componente físico o la puntuación del componente mental de la escala SF-36, ni tampoco en la puntuación de ningún dominio de dicha escala. En lo que respecta a la escala de la calidad de vida específica de la menopausia (MENQOL), la proporción de pacientes que sufrieron síntomas (generalmente en el primer año de tratamiento) debidos a la privación estrogénica —sofocos y sequedad vaginal— fue significativamente mayor en el grupo de Letrozol que en el grupo del placebo. El síntoma que afectó a la mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento fue el dolorimiento muscular, con una diferencia estadísticamente significativa a favor del placebo.

Tratamiento neoadyuvante

Estudio CFEM345E P024

Se llevó a cabo un ensayo con doble enmascaramiento (P024) en 337 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama a las que se asignó aleatoriamente al tratamiento con Letrozol en dosis de 2,5 mg durante 4 meses o al tratamiento con tamoxifeno durante 4 meses. Al inicio del estudio, todas las pacientes tenían tumores en estadio T2-T4c, N0-2, M0, con presencia de receptores de estrógenos, de progesterona o de ambos, y en ninguna de las pacientes habría estado indicado el tratamiento quirúrgico conservador de la mama. Considerando las evaluaciones clínicas, la proporción de respuestas objetivas fue del 55% en el grupo de Letrozol y del 36% en el grupo del tamoxifeno ($P < 0,001$). Este dato fue confirmado constantemente mediante ecografía (35% con Letrozol y 25% con el tamoxifeno; $P = 0,04$) y mamografía (34% con Letrozol y 16% con el tamoxifeno; $P < 0,001$). En total, el 45% de las pacientes del grupo de Letrozol y el 35% de las pacientes del grupo del tamoxifeno ($P = 0,02$) se sometieron a cirugía conservadora de la mama. Durante el período de tratamiento de 4 meses previo a la operación, el 12% de las pacientes tratadas con

Letrozol y el 17% de las tratadas con tamoxifeno presentaron una progresión de la enfermedad en la evaluación clínica.

Tratamiento de primera línea

Estudio CFEM345C P025

Se realizó un ensayo controlado, con doble enmascaramiento, que comparó Femara (letrozol) en dosis de 2,5 mg con el tamoxifeno en dosis de 20 mg como tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. En 907 mujeres, el letrozol fue superior al tamoxifeno en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta la progresión (variable de valoración principal) y en la respuesta objetiva global, el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento y el beneficio clínico.

Los resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9 Resultados tras un período de seguimiento de 32 meses (mediana)

Variable	Estadístico	Letrozol N = 453	Tamoxifeno N = 454
Tiempo transcurrido hasta la progresión	Mediana	9,4 meses	6,0 meses
	(IC del 95% de la mediana)	(8,9; 11,6 meses)	(5,4; 6,3 meses)
	Razón de riesgos instantáneos (RRI)		0,72
	(IC del 95% de la RRI)		(0,62; 0,83)
			P < 0,0001
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	Respuesta completa + repuesta parcial	145 (32%)	95 (21%)
	(IC del 95% de la tasa)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Razón de posibilidades		1,78
	(IC del 95% de la razón de posibilidades)		(1,32; 2,40)
			P = 0,0002

El tiempo transcurrido hasta la progresión y la tasa de respuesta fueron significativamente mayores con el letrozol, independientemente de si se había administrado o no tratamiento adyuvante con antiestrógenos. El tiempo transcurrido hasta la progresión fue significativamente mayor con el letrozol independientemente del sitio dominante de la enfermedad. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión fue de 12,1 meses con Letrozol y de 6,4 meses con el tamoxifeno en las pacientes con afectación de los tejidos blandos solo, y fue de 8,3 meses con Letrozol y de 4,6 meses con el tamoxifeno en las pacientes con metástasis viscerales.

El diseño del estudio permitía que, tras la progresión de la enfermedad, las pacientes pasaran a otro tratamiento o se retiraran del estudio. Cerca del 50% de las pacientes pasaron al grupo de tratamiento opuesto, y el cambio de tratamiento fue prácticamente completo al cabo de 36 meses. La mediana del tiempo transcurrido hasta el cambio de

tratamiento fue de 17 meses (de Letrozol al tamoxifeno) y de 13 meses (del tamoxifeno a Letrozol).

La administración de Letrozol en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado se tradujo en una supervivencia global de 34 meses (mediana) en comparación con 30 meses (mediana) con el tamoxifeno (valor de P de la prueba de rangos logarítmicos de 0,53, no significativo). La ausencia de una ventaja con Letrozol en cuanto a la supervivencia global puede explicarse por el diseño cruzado del estudio.

Tratamiento de segunda línea

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos debidamente controlados en los que se compararon dos dosis de letrozol (Letrozol 0,5 mg y 2,5 mg) con el acetato de megestrol y la aminoglutetimida, respectivamente, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que habían sido tratadas previamente con antiestrógenos.

Estudio AR/BC2

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en favor del letrozol 2,5 mg en comparación con el acetato de megestrol en la tasa de respuesta tumoral objetiva global (24% frente al 16%, $P = 0,04$) y en el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento ($P = 0,04$). La supervivencia global y el tiempo hasta la progresión no difirieron significativamente entre los dos grupos ($P = 0,2$ y $P = 0,07$, respectivamente).

Estudio AR/BC3

El letrozol en dosis de 2,5 mg fue estadísticamente superior a la dosis de 250 mg de aminoglutetimida dos veces al día en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta la progresión ($P = 0,008$), el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento ($P = 0,003$) y la supervivencia global ($P = 0,002$). En este estudio, la tasa de respuesta no fue significativamente diferente con el letrozol en dosis de 2,5 mg y con la aminoglutetimida ($P = 0,06$).

Cáncer de mama masculino

No se ha estudiado el uso de Letrozol en varones con cáncer de mama.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

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

El letrozol en dosis de hasta 2000 mg/kg produjo un cierto grado de toxicidad aguda en los roedores expuestos. En los perros, el letrozol en dosis de 100 mg/kg produjo signos de toxicidad moderada.

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

La administración oral de letrozol a ratas hembra redujo el cociente de apareamiento y de gestación y aumentó las pérdidas anteriores a la implantación.

En un estudio realizado en ratas jóvenes, el letrozol produjo anomalías óseas, neuroendocrinas y en la función reproductora atribuibles a sus efectos farmacológicos. La maduración ósea y el crecimiento óseo disminuyeron en los machos y aumentaron en las hembras a partir de la dosis menor (0,003 mg/kg al día). A esa dosis se observó asimismo una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en las hembras. En el mismo estudio, la menor fecundidad que se apreció con todas las dosis se acompañó de hipertrofia de la hipófisis, anomalías en los testículos, como la degeneración del epitelio de los túbulos

seminíferos, y de atrofia del aparato reproductor femenino. Salvo el tamaño de los huesos en las hembras y las anomalías morfológicas en los testículos, todos los efectos resultaron al menos parcialmente reversibles.

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

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

En un estudio de carcinogenia de 104 semanas de duración realizado en ratones, no se apreciaron tumores relacionados con el tratamiento en los machos. En las hembras, se halló un aumento generalmente relacionado con la dosis de la incidencia de tumores benignos de las células de la granulosa y la teca del ovario con todas las dosis de letrozol que se utilizaron. Se consideró que estos tumores estaban relacionados con la inhibición farmacológica de la síntesis de estrógenos y que podían deberse al aumento de la LH resultante de la disminución de los estrógenos circulantes.

La administración oral de letrozol a ratas preñadas de la raza Sprague-Dawley trajo aparejado un leve aumento de la incidencia de malformaciones fetales (cabeza abombada y fusión de cuerpos vertebrales o vértebras) en los animales tratados. No se observaron dichas malformaciones en los conejos blancos de Nueva Zelanda, ni fue posible discernir si ello era una consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) o bien un efecto directo del propio letrozol (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES y EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Los efectos preclínicos observados se limitan a los que se asocian a la actividad farmacológica conocida del compuesto, que en materia de seguridad, y a efectos del uso en el ser humano, es lo que único que interesa de los estudios con animales.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2023.