

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|---|---|
| Nombre del producto: | LETROZOL 2,5 mg |
| Forma farmacéutica: | Tableta revestida |
| Fortaleza: | 2,5 mg |
| Presentación: | Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno Estuche por 10 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno |
| Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: | FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Maharashtra, India. |
| Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es): | GLOBELA PHARMA PVT. LTD., Surat, India. Producto terminado. |
| Número de Registro Sanitario: | M-24-019-L02 |
| Fecha de Inscripción: | 10 de abril de 2024. |
| Composición: | |
| Cada tableta revestida contiene: | |
| Letrozol micronizado | 2,50 mg |
| Lactosa monohidratada super tab. 30 GR | 49,00 mg |
| Plazo de validez: | 36 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad |

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas afectadas de cáncer de mama invasivo temprano con receptores hormonales.

El tratamiento adyuvante de continuación en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo temprano que han recibido previamente tratamiento adyuvante convencional con tamoxifeno por 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.

No se ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a letrozol o a alguno de los excipientes
Estado endocrino premenopáusico.
Premenopausia, embarazo y lactancia

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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.

Niños:

No se recomienda el uso de Letrozol tabletas para su uso en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de pacientes que no han sido evaluados en estudios clínicos.

Cáncer de mama en hombres: No hay datos de eficacia para soportar el uso de letrozol en hombres con cáncer de mama.

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.

Efectos óseos: Las mujeres con antecedentes de osteoporosis y/o fracturas óseas, o con un riesgo de osteoporosis, deben someterse formalmente a evaluación de densidad mineral ósea antes de comenzar el tratamiento adyuvante y el tratamiento adyuvante de continuación y monitorearse durante y después del tratamiento con letrozol. En la configuración de un esquema de tratamiento secuencial, podría considerarse (2 años con Letrozol seguido por 3 años con tamoxifeno) dependiendo del perfil de seguridad del paciente.

Como el letrozol es un potente reductor de estrógenos, pueden anticiparse las reducciones de la densidad mineral ósea. Durante el tratamiento adyuvante con letrozol, las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, deben someterse formalmente a evaluación de densidad mineral ósea por densiometría ósea, por ejemplo exploración DEXA al iniciar el tratamiento.

El tratamiento o profilaxis de la osteoporosis debería iniciarse cuando sea apropiado y controlarse cuidadosamente.

Tendinitis y ruptura del tendón: Puede ocurrir raramente. Para la el tendón afectado puede iniciarse con monitoreo cerrado y medidas adecuadas (ej. inmovilización).

Otras advertencias: Debe evitarse la coadministración de Letrozol con tamoxifeno y otros que contengan antiestrógenos o estrógenos, debido a que esas sustancias pueden disminuir el efecto del letrozol.

Lactosa: Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de lactosa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio: El medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, por lo que puede decirse que esencialmente no contiene sodio.

Efectos indeseables:

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 temprano y como tratamiento adyuvante de continuación en mujeres que habían recibido previamente tratamiento 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 80 % 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 de tamoxifeno, al cabo de una mediana de 60 meses de tratamiento).

Por lo general, las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza leve o moderada, y la mayoría guardaban relación con la privación de estrógenos.

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron sofocos, artralgias, náuseas y fatiga. Muchas reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ejemplo, sofocos, alopecia y hemorragia vaginal).

Las reacciones adversas adicionales importantes que pueden ocurrir con letrozol son: eventos en el esqueleto, tales como osteoporosis y/o fracturas óseas y eventos cardiovasculares que incluyen eventos cerebrovasculares y tromboembólicos.

Reacciones adversas listadas: Las frecuencias de las reacciones adversas de letrozol están basadas principalmente en los datos recogidos de los estudios clínicos.

Las reacciones adversas que se listan debajo, fueron reportadas de los estudios clínicos y de la experiencia postcomercialización con letrozol tabletas.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente clasificación:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) incluyendo casos aislados; no conocidas (no pueden estimarse de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario.

Neoplasias, benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):

Poco frecuentes: Dolor tumoral⁶.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: leucopenia.

Trastornos del sistema inmune:

Muy raro: Angioedema; No conocido: Reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Hipercolesterolemia, anemia;

Frecuentes: Anorexia, incremento del apetito;

Poco frecuentes: Edema general.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Depresión;

Poco frecuentes: Ansiedad¹, irritabilidad.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Dolor de cabeza, mareo;

Poco frecuentes: Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia², alteración del gusto, accidente cerebrovascular y síndrome del túnel carpiano.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Cataratas, irritación ocular, visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes: Palpitaciones⁶, taquicardia, eventos cardíacos isquémicos (incluyendo angina nueva o empeorando, angina que necesita cirugía, infarto del miocardio e isquemia miocárdica).

Trastornos vasculares:

Muy Frecuentes: Sofocos; Frecuentes: Hipertensión;

Poco frecuentes: Tromboflebitis³, acontecimientos cardíacos isquémicos^{7,8};

Raras: Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebrovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco frecuentes: Disnea, tos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dispepsia⁶, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal;

Poco frecuentes: Estomatitis⁶, sequedad de boca.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Incremento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubina, ictericia;

No conocido: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Aumento de la sudoración;

Frecuentes: Alopecia⁴, erupción, piel seca;

Poco frecuentes: Prurito, urticaria;

No conocida: Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Artralgia; Frecuentes: Mialgia, dolor óseo⁶, osteoporosis, fracturas óseas, artritis;

Poco frecuentes: Tendinitis;

Raras: Ruptura de tendón;

No conocida: Dedo en resorte.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Aumento de la frecuencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: Hemorragia vaginal, pérdidas vaginales, sequedad vaginal, dolor de las mamas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Sofocos, fatiga⁵, sofocos;

Frecuentes: Edema periférico, dolor en el pecho;

Poco frecuentes: Edema general, pirexia, sequedad vaginal, sed.

Investigaciones:

Frecuentes: Aumento de peso;

Poco frecuentes: Pérdida de peso.

Incluyendo:

1) Nerviosismo, irritabilidad, 2) parestesia, hipoestesia, 3) tromboflebitis superficial y profunda, 4) eritemas, máculopapular, psoriaforme, y rash vesicular, 5) astenia y malasia, 6) solo en metastásico/neoadyuvante, 7) en adyuvante, desconsiderando por causalidad, los siguientes eventos adversos ocurrieron en los grupos de letrozol y tamoxifeno, respectivamente: eventos tromboembólicos (2,1 % vs. 3,6 %), angina de pecho (1,1 % vs. 1,0 %), infarto del miocardio (1,0 % vs. 0,5 %), paro cardíaco (0,8 % vs. 0,5 %), 8) Después del Tamoxifeno adyuvante estándar, una mediana en la duración del tratamiento de 60 meses para letrozol y 37 meses para placebo. Las reacciones adversas siguientes fueron reportadas para letrozol y placebo (excluyendo todos los cambios a letrozol), respectivamente: angina de reciente aparición o agravada (1,4 % vs. 1,0 %); angina que requiere cirugía (0,8 % vs. 0,6 %); infarto del miocardio (1,0 % vs. 0,7 %); evento tromboembólico (0,9 % vs. 0,3 %); ataque/TIA (Accidente isquémico transitorio) (1,5 % vs. 0,8 %).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones adversas cardíacas: En el contexto del tratamiento adyuvante, además de los datos que se presentan, se han notificado los siguientes acontecimientos adversos con Letrozol y con el tamoxifeno, respectivamente (mediana de la duración del tratamiento de 60 meses más 30 días): 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 %); acontecimiento 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 acontecimientos con una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Reacciones adversas esqueléticas: Para las reacciones del esqueleto los datos de seguridad fueron 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:

Adultos y pacientes de edad avanzada:

La dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día.

En los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, el tratamiento con letrozol debe continuar hasta que la progresión del tumor sea evidente.

En la indicación de tratamiento adyuvante, se recomienda el tratamiento durante 5 años o hasta que se produzca una recaída del tumor.

En el contexto de la terapia neoadyuvante, 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.

Seguido al tratamiento adyuvante estándar con tamoxifeno, el tratamiento con Letrozol tabletas debe continuarse durante 5 años o hasta que se produzca una recaída del tumor, lo primero que sea.

En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento con Letrozol debe mantenerse hasta que la progresión tumoral sea evidente.

Se recomienda el monitoreo regular para observar la progresión durante el período de tratamiento preoperatorio. No se requiere ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada.

Niños:

No se recomienda el uso de Letrozol tabletas para su uso en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta 17 años. Se dispone de datos limitados y no existe recomendación de una posología que pueda hacerse.

Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina ≥ 10 ml/min. No hay datos disponibles en caso de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min.

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.

Método de administración:

Letrozol tabletas debe administrarse por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.

En el caso de que la paciente omita una dosis, debe tomarla tan pronto como se acuerde. No obstante, si es casi la hora para la próxima dosis (de 2 o 3 horas), 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 desproporcionado de la exposición sistémica.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El metabolismo de letrozol está mediado particularmente por CYP3A4 y CYP2A6. Los estudios de interacción clínica con cimetidina y warfarina indicaron que la administración conjunta de letrozol con esos medicamentos no produce ninguna interacción clínicamente significativa.

In vitro, letrozol inhibe la isoenzima 2A6 del citocromo P450, a pesar de que se conoce que la cimetidina es un inhibidor débil de uno de los citocromos de la isoenzima P450, capaz de metabolizar el letrozol.

No hay evidencia de otra interacción significativa en pacientes que reciben otros medicamentos prescritos comúnmente, tales como benzodiazepinas, antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco de sodio, ibuprofeno, paracetamol, furosemida y omeprazol).

No hay datos en la experiencia clínica del uso de letrozol en combinación con estrógenos y otros anticancerígenos, que no sea el tamoxifeno. Tamoxifeno y otros medicamentos que contengan antiestrógenos o estrógenos pueden disminuir la acción farmacológica del letrozol. Además, la coadministración de Letrozol con tamoxifeno ha mostrado disminución de las concentraciones del plasma sustancialmente, esta combinación debe evitarse.

Letrozol inhibe, *in vitro*, la isoenzima 2A6 del citocromo P450, y de forma moderada, la 2C19, mientras que CYP2A6 no tiene un papel importante en el metabolismo del medicamento. En los experimentos *in vitro*, letrozol no es capaz de inhibir sustancialmente el metabolismo de diazepam (un sustrato de CYP2C19) a concentraciones aproximadamente 100 veces más que las observadas en el plasma en estado estable. De esta manera, es improbable que ocurran interacciones relevantes clínicamente con CYP2C19.

Sin embargo, debe tenerse precaución con la administración concomitante de medicamentos cuya disposición es principalmente dependiente de esas isoenzimas y cuyo índice terapéutico es estrecho (ej. Fenitoina y clopidrogel).

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil:

El letrozol sólo debe usarse en mujeres con estado posmenopáusico claramente establecido. Hay reportes de mujeres que recuperan la función ovárica durante el tratamiento con letrozol, a pesar de un estado posmenopáusico claro al iniciar el tratamiento, el médico necesita discutir la anticoncepción adecuadamente, cuando sea necesario.

Embarazo:

Basados en experiencias en humanos, en las cuales ha habido casos aislados de defectos de nacimiento (fusión labial y genitalia ambigua), el letrozol puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Letrozol está contraindicado durante la lactancia.

Lactancia: No se conoce si el letrozol y sus metabolitos se excretan en la leche materna, por lo que no puede excluirse el riesgo de neonatos/niños. Está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad: La acción farmacológica del letrozol reduce la producción de estrógenos por inhibición de la aromatasas. En mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos conlleva a que se incrementen los niveles de gonadotropinas (LH y FSH). Los niveles incrementados de FSH, estimulan sucesivamente el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Puesto que se ha observado fatiga y mareos con el uso de Letrozol y de forma poco frecuente se ha notificado somnolencia, se recomienda precaución.

Sobredosis:

No hay experiencia clínica de sobredosis, sólo se han reportado casos aislados de sobredosis por letrozol. En estudios con animales, el letrozol exhibe solo un ligero grado de toxicidad aguda. En estudios clínicos, la dosis más alta única y múltiple evaluada en voluntarios jóvenes fue de 30 mg y 5 mg, respectivamente, esta última también sería la dosis más alta evaluada en pacientes con cáncer de mama posmenopáusico. Cada una de ellas fue bien tolerada. No hay evidencia clínica para una dosis particular de letrozol que resulte en síntomas que comprometan la vida.

No hay antídoto específico para letrozol. En general, son apropiados, las medidas de soporte, tratamiento sintomático y monitoreo frecuente de los signos vitales.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L02BG04.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L02: Terapia endocrina, L02B: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, L02BG: Inhibidores enzimáticos

Mecanismo 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 aromatasas, 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 específicamente por la inhibición de la enzima aromatasas.

El letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasas. 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.

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, 78 y un 78 % respecto a los valores iniciales, respectivamente. Se logra la reducción máxima al cabo de 48 a 78 horas.

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, la administración de dosis diarias de 0,1 a 5 mg reduce la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de

estrona en un 75 a 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 aromatasas. 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 y 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 (androstenediona y testosterona) en mujeres posmenopáusicas sanas tratadas con dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol, ni tampoco en las concentraciones plasmáticas de androstenediona 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 conduce a la acumulación de precursores androgénicos. El letrozol no modifica las concentraciones plasmáticas de LH y FSH en las pacientes, como tampoco la función tiroidea, según lo evaluado por la captación de TSH, T4 y T3.

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

Absorción:

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

Distribución:

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

Biotransformación:

El aclaramiento metabólico a un metabolito carbinol, inactivo farmacológicamente, es la vía principal de eliminación de letrozol ($CL_m=2,1$ l/h), pero es relativamente lenta cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Se observó que las isoenzimas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 eran capaces de convertir el letrozol en este metabolito *in vitro*, pero sus contribuciones al aclaramiento de letrozol *in vivo* no se ha

establecido. En un estudio de interacción, la coadministración con Cimetidina, la cual se conoce que inhibe solo la isoenzima 3A4, no resulta en una disminución del aclaramiento del letrozol, sugiriendo que *in vivo* la isoenzima 2A6 juega un papel importante en una parte del aclaramiento total. En este estudio se observaron una ligera disminución en AUC y el incremento en la $C_{m\acute{a}x}$.

La formación de metabolitos menos frecuentes no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan solo un papel menor en la eliminación global de letrozol. Durante las 2 semanas posteriores a la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con ^{14}C a voluntarias postmenopáusicas sanas, el $88,2 \pm 7,6$ % de la radiactividad se recuperó en la orina, y $3,8 \pm 0,9$ % en las heces. Por lo menos un 75 % de la radiactividad recuperada en orina hasta las 216 horas ($84,7 \pm 7,8$ % de la dosis) se atribuía al glucurónido del metabolito carbinol, aproximadamente un 9 % a los metabolitos no identificados y un 6 % a letrozol inalterado.

Eliminación:

La semivida de eliminación terminal aparente en plasma es de unos 2 días. Tras la administración diaria de 2,5 mg de letrozol se alcanzan niveles en estado estacionario en 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones tras una dosis única de 2,5 mg, mientras que son de 1,5 a 2 veces mayores que los valores en el estado estacionario previstos a partir de las concentraciones medidas 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 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 a 30 mg) y después de dosis diarias de hasta 1,0 mg (intervalo de dosis: de 0,1 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. 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 (de 0,1 a 5,0 mg/d).

Poblaciones especiales

Adulto mayor: La edad no afecta a la farmacocinética de letrozol.

Disfunción renal:

En un estudio con 19 voluntarios con diversos grados de función renal (aclaramiento de creatinina de 24 horas de 9-116 ml/min) no se observó ningún efecto en la farmacocinética de letrozol después de que se les administrara una 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 (CL_{Cr}) 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 ($C_{m\acute{i}n}$). 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.

Por lo tanto, 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: La $C_{máx}$ AUC y la semivida del metabolito no se ha establecido.

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. De este modo, Letrozol debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática y después de la consideración del riesgo/beneficio en las pacientes solteras.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 10 de abril de 2024.