CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	**LETROZOL KERN PHARMA 2,5 mg**
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	2,5 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/PVDC/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	KERN PHARMA, S.L., España.
Fabricante, país:	KERN PHARMA, S.L., España.
Número de Registro Sanitario:	M-12-005-L02
Fecha de Inscripción:	27 de enero de 2012.
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Letrozol	2,5 mg
Lactosa monohidratada	50,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas.

Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama temprano 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 postmenopáusico natural o provocado artificialmente, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas anteriormente con antiestrógenos.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Estado endocrino premenopáusico. Embarazo, lactancia (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Precauciones:

Ver Precauciones.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En las pacientes en las que no esté claro el estado postmenopáusico, deberán evaluarse los niveles de LH, FSH y/o estradiol antes de iniciar el tratamiento a fin de establecer claramente el estado menopáusico.

Insuficiencia renal

Letrozol no se ha investigado en un número suficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Deberá considerarse cuidadosamente la relación beneficio-riesgo para estos pacientes antes de la administración de letrozol.

Insuficiencia hepática

Letrozol sólo se ha estudiado en un número limitado de pacientes no metastásicas con diferentes grados de función hepática: insuficiencia hepática de leve a moderada y severa. En hombre voluntarios no enfermos de cáncer con disfunción hepática grave (cirrosis hepática y Child- Pugh grado C), la exposición sistémica y la vida media aumentaron de 2 a 3 veces en comparación con voluntarios sanos. Por tanto, letrozol deberá administrarse con precaución y tras una evaluación cuidadosa del cociente riesgo/beneficio potencial en tales pacientes (ver “Propiedades Farmacocinéticas”).

Efectos óseos

Letrozol Kern Pharma es un potente agente que disminuye los estrógenos. En las indicaciones de tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, la duración mediana de seguimiento de 30 y 39 meses respectivamente es insuficiente para valorar el riesgo de fractura asociado con el uso a largo plazo de letrozol. Las mujeres con antecedentes de osteoporosis y/o fracturas o con un riesgo aumentado de osteoporosis deberían someterse a una evaluación de densidad mineral ósea antes del inicio del tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación y controlarse para el desarrollo de la osteoporosis durante y después del tratamiento con letrozol. El tratamiento o profilaxis de la osteoporosis debería iniciarse cuando sea apropiado y controlarse cuidadosamente (ver sección Reacciones adversas).

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertos poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

Letrozol fue generalmente bien tolerado en todos los estudios de tratamiento de primera línea y segunda línea del cáncer de mama avanzado y como tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano. Hasta aproximadamente un tercio de las pacientes tratadas con letrozol en la indicación metastática, hasta aproximadamente un 70-75 % de las pacientes en la indicación adyuvante (ambos brazos, letrozol y tamoxifeno), y hasta aproximadamente el 40% de las pacientes tratadas en la indicación adyuvante de continuación (ambos brazos, letrozol y placebo) presentaron reacciones adversas. Generalmente, las reacciones adversas observadas son principalmente de naturaleza leve o moderada. La mayoría de reacciones adversas se pueden atribuir a las consecuencias farmacológicas normales de la supresión de estrógenos (p.ej. sofocos).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron sofocos, artralgia, náuseas y fatiga Muchas de las reacciones adversas pueden atribuirse a la respuesta farmacológica normal de la supresión de estrógenos (por ejemplo, sofocos, alopecia y hemorragias vaginales).

Después del tratamiento adyuvante estándar con tamoxifeno, en base a una mediana de seguimiento de 28 meses, se registraron las siguientes reacciones adversas,

independientemente de la causalidad, con una frecuencia significativamente mayor con letrozol que con placebo – sofocos (50,7 % frente a 44,3 %), artralgia/artritis (28,5 % frente a 23,2 %) y mialgia (10,2 % frente a 7,0 %). La mayoría de estas reacciones adversas se observaron durante el primer año de tratamiento. Se observó una incidencia superior, pero no significativa de osteoporosis y fracturas óseas en las pacientes que recibieron letrozol en comparación con las que recibieron placebo (7,5 % frente a 6,3 % y 6,7 % frente a 5,9 %, respectivamente).

En un análisis actualizado en la indicación adyuvante de continuación realizado durante una mediana de tratamiento de 47 meses para letrozol y 28 meses para placebo, se registraron con una frecuencia significativamente mayor con letrozol que con placebo las siguientes reacciones adversas, independientemente de la causalidad, – sofocos (60,3% frente a 52,6%), artralgia/artritis (37,9% frente a 26,8%) y mialgia (15,8% frente a 8,9%). La mayoría de estas reacciones adversas se observaron durante el primer año de tratamiento. En las pacientes del brazo de placebo que cambiaron al brazo de letrozol se observó un patrón similar de efectos generales. Se observó una incidencia superior de osteoporosis y fracturas óseas, en cualquier momento después de la randomización, en pacientes que recibieron letrozol que en pacientes que recibieron placebo (12,3% frente a 7,4% y 10,9% frente a 7,2%, respectivamente). En las pacientes que cambiaron al grupo de letrozol, se notificó osteoporosis de nuevo diagnóstico, en cualquier momento después del cambio, en un 3,6% de pacientes, mientras que se registraron fracturas en el 5,1% de pacientes en cualquier momento tras el cambio.

En la indicación adyuvante, se registraron las siguientes reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en cualquier momento después de la randomización en los grupos de tratamiento con letrozol y tamoxifeno, respectivamente: eventos tromboembólicos (1,5 % frente a 3,2 %, P<0,001), angina pectoris (0,8 % frente a 0,8 %), infarto de miocardio (0,7 % frente a 0,4 %) e insuficiencia cardiaca (0,9 % frente a 0,4 %, P=0,006).

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

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, primero las más frecuentes, utilizando la convención siguiente: muy frecuente >10%, frecuente >1% - <10%, poco frecuente >0,1% <1%, rara >0,01% – <0,1%, muy rara < 0,01%, incluyendo casos aislados.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuente: Infección del tracto urinario

Neoplasias benignas, malignas o inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuente: Dolor tumoral (no aplicable en la indicación adyuvante y adyuvante de continuación)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Leucopenia

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuente: Anorexia, aumento del apetito, hipercolesterolemia

Poco frecuente: Edema generalizado

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Depresión

Poco frecuente: Ansiedad incluyendo nerviosismo, irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea, mareo

Poco frecuente: Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia incluyendo parestesia, hipoestesia, trastornos del gusto, accidente cerebrovascular

Trastornos oculares

Poco frecuente: Cataratas, irritación ocular, visión borrosa

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: Palpitaciones, taquicardias

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Tromboflebitis incluyendo tromboflebitis superficial y profunda, hipertensión, acontecimientos cardiacos isquémicos

Rara: Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebrovascular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Disnea, tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea

Poco frecuente: Dolor abdominal, estomatitis, sequedad de boca

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuente: Aumento de los enzimas hepáticos

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Muy frecuente: Aumento de la sudoración

Frecuente: Alopecia, erupciones incluyendo erupción eritematosa maculopapular, psoriaforme y vesicular

Poco frecuente

Frecuencia no conocida

Prurito, sequedad de piel, urticaria

Reacción anafiláctica, angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuente: Artralgia

Frecuente: Mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas

Poco frecuente: Artritis

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Aumento de la frecuencia urinaria

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Poco frecuente Hemorragias vaginales, pérdidas vaginales, sequedad vaginal, dolor de las mamas

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Muy frecuente: Sofocos, cansancio, incluyendo astenia

Frecuente: Malestar, edema periférico

Poco frecuente: Pirexia, sequedad de mucosas, sed

Exploraciones complementarias

Frecuente: Aumento de peso

Poco frecuente: Pérdida de peso

Posología y método de administración:

Pacientes adultos y de edad avanzada

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

En la indicación de tratamiento adyuvante, se recomienda el tratamiento durante 5 años o hasta que aparezca una recaída del tumor. En la indicación de tratamiento adyuvante, se dispone de una experiencia clínica de 2 años (la mediana de duración del tratamiento fue de 25 meses).

En la indicación de tratamiento adyuvante de continuación, se dispone de una experiencia clínica de 4 años (mediana de duración del tratamiento).

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

Niños

No procede.

Pacientes con disfunción renal y/o hepática

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min.

No existen datos suficientes en casos de insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min o en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas")

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios de interacción clínica con cimetidina y warfarina indicaron que la administración conjunta de letrozol con estos fármacos no produce interacciones clínicamente significativas.

Además, una revisión de la base de datos de ensayos clínicos no indicó evidencia de otras interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos prescritos frecuentemente.

Hasta la fecha no existe experiencia clínica sobre el uso de letrozol en combinación con otros agentes antineoplásicos.

In vitro, letrozol inhibe los isoenzimas 2A6 del citocromo P450 y, moderadamente, 2C19.

CYP2A6 y CYP3A4 no tienen un papel importante en el metabolismo del fármaco. Por tanto, deberá tenerse precaución durante la administración concomitante de fármacos cuya disposición depende principalmente de estos isoenzimas y cuyo índice terapéutico es estrecho.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil

El médico debe comentar la necesidad de un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con letrozol y métodos anticonceptivos adecuados en mujeres que pueden quedarse embarazadas (es decir, mujeres que están en la perimenopausia o que son postmenopáusicas recientes) hasta que su estado postmenopáusico esté completamente establecido (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Datos preclínicos de seguridad).

Embarazo

Letrozol está contraindicado durante el embarazo (ver sección Contraindicaciones y Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

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

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 al conducir o utilizar maquinaria.

Sobredosis:

Se han descrito casos aislados de sobredosificación con letrozol.

No se conocen tratamientos específicos para la sobredosificación; el tratamiento debería ser sintomático y de apoyo.

Propiedades farmacodinámicas:

Clasificación farmacoterapéutica

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor enzimático Inhibidor no esteroideo de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos); agente antineoplásico, código ATC: L02B G04

Efectos farmacodinámicos

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

Letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe el enzima aromatasa por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P 450 de la aromatasa, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente.

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

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

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

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

Tratamiento adyuvante

En un estudio multicéntrico, doble ciego, se randomizaron más de 8000 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor positivo tras resección, a una de las siguientes opciones:

Opción 1:

A. Tamoxifeno durante 5 años

B. Letrozol durante 5 años

C. Tamoxifeno durante 2 años seguido por letrozol durante 3 años

D. Letrozol durante 2 años seguido por tamoxifeno durante 3 años

Opción 2:

A. Tamoxifeno durante 5 años

B. Letrozol durante 5 años

Los datos en la Tabla 2 reflejan los resultados basados en los datos de los brazos con monoterapia, en cada opción de randomización y datos de los dos brazos con cambio de tratamiento hasta 30 días después de la fecha del cambio. El análisis de la monoterapia respecto a la secuenciación de tratamientos endocrinos se realizará cuando se alcance el número de acontecimientos necesarios.

Se ha realizado el seguimiento de las pacientes durante una mediana de 26 meses, un 76% de las pacientes durante más de 2 años y un 16% (1252 pacientes) durante 5 ó más años.

El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE), que se evaluó como el tiempo desde la aleatorización hasta el evento que ocurra más pronto de recurrencia locoregional o a distancia (metástasis) de la enfermedad primaria, desarrollo de cáncer de mama contralateral invasivo, aparición de un segundo tumor primario no mamario o muerte por alguna causa. Letrozol redujo el riesgo de recurrencia un 19% comparado con tamoxifeno (cociente de riesgo 0,81; *P*=0,003). Las tasas de SLE a 5 años fueron del 84,0% para letrozol y del 81,4% para tamoxifeno. La mejoría en SLE con letrozol se observa ya a los 12 meses y se mantiene a lo largo de 5 años. Letrozol también redujo significativamente el riesgo de recurrencia comparado con tamoxifeno cuando se administró quimioterapia adyuvante previa (cociente de riesgo 0,72; *P*=0,018) o no se administró (cociente de riesgo 0,84; *P*=0,044).

Para el objetivo secundario de supervivencia global, se registraron un total de 358 muertes (166 con letrozol y 192 con tamoxifeno). No se observaron diferencias significativas entre tratamientos respecto la supervivencia global (cociente de riesgo 0,86; *P*=0,15). La supervivencia libre de enfermedad a distancia (metástasis distante), un predictor de la supervivencia global, difiere significativamente a nivel global (cociente de riesgo (HR) 0,73; *P*=0,001) y en subgrupos de estratificación pre especificados. Letrozol redujo significativamente el riesgo de fallo sistémico un 17% comparado con tamoxifeno (cociente de riesgo 0,83; *P*=0,02).

Aunque se obtuvieron diferencias en el cáncer de mama contralateral a favor del letrozol, dichas diferencias no fueron significativas (cociente de riesgo 0,61; *P*=0,09). Un análisis exploratorio de la SLE en función del estado nodal mostró que letrozol fue significativamente

superior a tamoxifeno en la reducción del riesgo de recurrencia en pacientes con enfermedad con ganglios positivos (HR 0,71; IC 95% 0,59, 0,85; *P*=0,0002) mientras que no se observó diferencia significativa entre los tratamientos en pacientes con enfermedad con ganglios negativos (HR 0,98; IC 95% 0,77, 1,25, *P*=0,89). Este beneficio reducido en pacientes con ganglios negativos se confirmó mediante un análisis de interacción exploratorio (p=0,03).

Las pacientes que recibieron tratamiento con letrozol, tuvieron, en comparación con tamoxifeno, menos segundas neoplasias (1,9% frente a 2,4%). Particularmente la incidencia de cáncer de endometrio fue menor con letrozol en comparación con tamoxifeno (0,2% frente a 0,4%).

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (población ITintención de tratar)

Letrozol

N = 4003

Tamoxifeno

N = 4007

Cociente de riesgo

(IC 95%)

Valor *p*1

Supervivencia libre de enfermedad (primario) - acontecimientos (definición por protocolo, totales) 351 428 0,81 (0,70; 0,93) 0,0030

Supervivencia libre de enfermedad distante (metástasis) (secundario) 184 249 0,73 (0,60; 0,88) 0,0012

Supervivencia global (secundario) 166 192 0,86 (0,70; 1,06) 0,1546 - número de muertes (total)

Supervivencia libre de enfermedad sistémica (secundario) 323 383 0,83 (0,72; 0,97) 0,0172

Cáncer de mama contralateral (invasivo) (secundario)

19 31 0,61 (0,35; 1,08) 0,0910

IC= Intervalo de confianza

1 Test de Logrank, estratificado por opción de aleatorización y uso de quimioterapia adyuvante previa

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global por estado nodal y quimioterapia adyuvante previa (población IT) Cociente de riesgo, IC 95 % para cociente de riesgo

Valor p1

Supervivencia libre de enfermedad

Estado nodal

- Positivo 0,71 (0,59; 0,85) 0,0002

- Negativo 0,98 (0,77; 1,25) 0,8875

Quimioterapia adyuvante previa

- Si 0,72 (0,55; 0,95) 0,0178

- No 0,84 (0,71; 1,00) 0,0435

Supervivencia global

Estado nodal

- Positivo 0,81 (0,63; 1,05) 0,1127

- Negativo 0,88 (0,59; 1,30) 0,5070

Quimioterapia adyuvante previa

- Si 0,76 (0,51; 1,14) 0,1848

- No 0,90 (0,71; 1,15) 0,3951

Supervivencia libre de enfermedad distante

Estado nodal

- Positivo 0,67 (0,54; 0,84) 0,0005

- Negativo 0,90 (0,60; 1,34) 0,5973

Quimioterapia adyuvante previa

- Si 0,69 (0,50; 0,95) 0,0242

- No 0,75 (0,60; 0,95) 0,0184

IC= Intervalo de confianza

1 Modelo Cox nivel de significación

Análisis central primario: Objetivos de eficacia según la opción de randomización con los brazos de monoterapia (población IT)

Objetivo Opción Estadística Letrozol Tamoxifeno

SLE (Primaria, definición de protocolo)

1 Acontecimientos/n

HR (IC 95%),*P*

100/1546 137/1548

0,73 (0,56; 0,94) 0,0159

2 Acontecimientos/n

HR (IC 95%),*P*

177/917 202/911

0,85 (0,69; 1,04) 0,1128

Global Acontecimientos/n

HR (IC 95%),*P*

277/2463 339/2459

0,80 (0,68; 0,94) 0,0061

SLE (excluyendo malignidades secundarias)

1 Acontecimientos/n

HR (IC 95%),*P*

80/1546 110/1548

0,73 (0,54; 0,97) 0,0285

2 Acontecimientos/n

HR (IC 95%),*P*

159/917 187/911

0,82 (0,67; 1,02) 0,0753

Global Acontecimientos/n

HR (IC 95%),*P*

239/2463 297/2459

0,79 (0,66; 0,93) 0,0063

SLE a distancia (Secundario)

1 Acontecimientos/n

HR (IC 95%), *P*

57/1546 72/1548

0,79 (0,56; 1,12) 0,1913

2 Acontecimientos/n

HR (IC 95%), *P*

98/917 124/911

0,77 (0,59; 1,00) 0,0532

Global

Acontecimientos/n

HR (IC 95%), *P*

155/2463 196/2459

0,78 (0,63; 0,96) 0,0195

Supervivencia global (Secundario)

1 Acontecimientos/n

HR (IC 95%), *P*

41/1546 48/1548

0,86 (0,56; 1,30) 0,4617

2 Acontecimientos/n

HR (IC 95%), *P*

98/917 116/911

0,84 (0,64; 1,10) 0,1907

Global Acontecimientos/n

HR (IC 95%), *P*

139/2463 164/2459

0,84 (0,67; 1,06) 0,1340

Valor *P* está basado en el test de Logrank, estratificado por quimioterapia adyuvante para cada opción de randomización, y por opción de randomización y quimioterapia adyuvante para el análisis global.

La mediana de duración de tratamiento (población de seguridad) fue de 25 meses; el 73% de las pacientes fueron tratadas durante más de 2 años, el 22% de las pacientes durante más de 4 años. La duración mediana de seguimiento fue de 30 meses para ambos letrozol y tamoxifeno.

Se notificaron reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el fármaco para el 78% de las pacientes tratadas con letrozol comparado con el 73% de los tratados con tamoxifeno. Los efectos adversos más frecuentes con letrozol fueron sofocos, sudores nocturnos, artralgia, aumento de peso y náusea. De estos, sólo la artralgia apareció de forma significativamente más frecuente con letrozol que con tamoxifeno (20% frente al 13% con tamoxifeno). El tratamiento con letrozol se asoció con un mayor riesgo de osteoporosis (2,2% frente a 1,2% con tamoxifeno). Globalmente, y de forma independiente de la causalidad se notificaron eventos cardiovasculares/cerebrovasculares en cualquier momento después de la randomización para proporciones similares de pacientes en ambos brazos de tratamiento (10,8% para letrozol, 12,2% para tamoxifeno). Entre estos, los eventos tromboembólicos se notificaron significativamente de forma menos frecuente con letrozol (1,5%) que con tamoxifeno (3,2%) (P<0,001), mientras que la insuficiencia cardiaca se notificó de forma significativamente más frecuente con letrozol (0,9%) que con tamoxifeno (0,4%) (P=0,006). Entre las pacientes que tenían valores basales de colesterol sérico total dentro del rango normal, los aumentos en el colesterol sérico total mayores de 1,5 veces el ULN se observaron en el 5,4% de las pacientes en el brazo de letrozol, comparado con el 1,1% en el brazo de tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante de continuación

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en más de 5100 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama primario con receptor positivo o desconocido, las pacientes que se mantuvieron libres de la enfermedad tras completar el tratamiento adyuvante con tamoxifeno (4,5 a 6 años) fueron asignadas aleatoriamente a letrozol o placebo.

El análisis primario realizado con una mediana de seguimiento de aproximadamente 28 meses

(el 25% de las pacientes fueron seguidas durante al menos 38 meses) mostró que letrozol reducía el riesgo de recurrencia en un 42% en comparación con placebo (cociente de riesgo (HR) 0,58; P=0,00003). Se observó el beneficio estadísticamente significativo en SLE a favor de letrozol independientemente del estado nodal – ganglio negativo: cociente de riesgo 0,48, P= 0,0002; ganglio positivo, cociente de riesgo 0,61; P=0,00002.

Para el objetivo secundario de supervivencia global (SG) se registraron un total de 133 muertes (51 letrozol, 62 placebo y 15 que cambiaron de placebo a letrozol). En total, no hubo una diferencia significativa entre los tratamientos por lo que se refiere a la SG (cociente de riesgo 0,82; P=0,29).

Posteriormente el estudio continuó de forma abierta y las pacientes en el brazo con placebo pudieron pasar a letrozol, si lo deseaban. Tras abrir el código de aleatorización, más del 60% de las pacientes en el brazo de placebo, con posibilidad de cambiar, optaron por cambiarse a letrozol (es decir, población con tratamiento adyuvante tardío de continuación). Las pacientes que cambiaron de placebo a letrozol habían estado sin tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante una mediana de 31 meses (rango de 14 a 79 meses).

Se realizó un análisis actualizado de intención de tratar con una mediana de seguimiento de 49 meses. En el brazo de letrozol al menos un 30% de las pacientes habían completado 5 años y un 59% habían completado al menos 4 años de seguimiento. En el análisis actualizado de SLE, letrozol redujo de forma significativa el riesgo de recurrencia de cáncer de mama comparado con placebo (hazard ratio 0,68; IC95% 0,55, 0,83; *P*=0,0001). Letrozol también redujo significativamente la probabilidad (odds) de aparición de un nuevo cáncer contralateral invasivo en un 41% comparado con placebo (odds ratio 0,59; IC 95% 0,36, 0,96; *P*=0,03). No se observa una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a distancia o la supervivencia global.

Los resultados actualizados (la mediana de duración del seguimiento fue de 40 meses) desde el subestudio de densidad mineral ósea (DMO) (226 pacientes incluidas) demostró

que, a los 2 años, en comparación con el valor basal, las pacientes que recibieron letrozol se asociaron con mayores descensos en la DMO de la cadera (mediana de disminución del 3,8% en la DMO de la cadera en comparación con la disminución mediana del 2% del grupo placebo (P=0,012, ajustado por el uso de bisfosfonatos, P=0,018). Las pacientes que recibieron letrozol se asociaron con un descenso mayor de la DMO de la columna lumbar aunque no significativamente diferente. En el subestudio de DMO fue obligatorio un suplemento de calcio y vitamina D concomitante.

Los resultados actualizados (la mediana de duración y seguimiento fue de 50 meses) del subestudio de lípidos (347 pacientes incluidos) no mostró una diferencia significativa entre los brazos de letrozol y placebo en colesterol total o en cualquier fracción de lípidos.

En el análisis actualizado el 11,1% de pacientes en el brazo de letrozol notificaron reacciones adversas cardiovasculares durante el tratamiento comparado con el 8,6% en el brazo de placebo hasta el cambio. Estos acontecimientos incluyeron infarto de miocardio (letrozol 1,30%, placebo 0,9%); angina que requirió intervención quirúrgica (1,0%, placebo 0,8%), aparición de angina o empeoramiento de la misma (letrozol 1,7% frente a placebo 1,2%), acontecimientos tromboembólicos (letrozol 1,0%, frente a placebo 0,6%)y accidente cerebrovascular (letrozol 1,7% frente a placebo 1,3%).

No se observaron diferencias significativas en los resúmenes de las puntuaciones globales físicas y mentales, lo que sugiere sobretodo, que letrozol no empeoró la calidad de vida en relación a placebo. Se observaron diferencias de tratamiento a favor de placebo en las valoraciones de pacientes en particular las medidas de funcionamiento físico, dolor corporal, vitalidad y función sexual y vasomotora. A pesar de ser estadísticamente significativas, estas diferencias no se consideraron clínicamente relevantes.

Tratamiento de primera línea

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

Resultados de una mediana de seguimiento de 32 meses

Variable Estadística Letrozol

n = 453

Tamoxifeno

n = 454

Tiempo hasta la progresión

Mediana 9,4 meses 6,0 meses (IC 95% para la mediana) (8,9; 11,6 meses) (5,4; 6,3 meses)

Cociente de riesgo 0,78

IC 95% para HR (0,62; 0,83)

P < 0,0001

Tasa de respuesta objetiva (TRO)

RC + RP 145 (32%) 95 (21%)

(IC 95% por tasa) (28; 36%) (17; 25 %)

Odds ratio 1,78

(IC 95% para odds ratio) (1,32; 2,40)

P 0,0002

Tasa de beneficio clínico total

RC + RP + NC ≥ 24

Semanas 226 (50%) 173 (38%)

Odds ratio 1,62

(IC 95% para odds ratio) (1,24; 2,11)

P 0,0004

Tiempo hasta el fracaso del tratamiento

Mediana 9,1 meses 5,7 meses (IC 95% para la mediana) (8,6; 9,7) (3,7; 6,1 meses)

Cociente de riesgo 0,73

(IC 95% para HR) (0,64; 0,84) *P* < 0,0001

El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado, y la tasa de respuesta fue significativamente superior para letrozol que para tamoxifeno en pacientes con tumores con 13 estado de receptor desconocido así como para aquéllos con estado de receptor positivo. De manera similar, el tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado, y la tasa de respuesta significativamente superior para letrozol independientemente de si se había administrado tratamiento adyuvante con antiestrógenos o no. El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado para letrozol independientemente de la localización predominante de la enfermedad. La mediana de tiempo hasta la progresión fue casi el doble para las pacientes con letrozol con sólo enfermedad en el tejido blando (mediana 12,1 meses para letrozol, 6,4 meses para tamoxifeno) y para pacientes con metástasis viscerales (mediana 8,3 meses para letrozol, 4,6 meses para tamoxifeno). La tasa de respuesta fue significativamente superior para letrozol en pacientes con sólo enfermedad en el tejido blando (50% frente a 34% para letrozol y tamoxifeno, respectivamente), y para pacientes con metástasis viscerales (28% letrozol frente a 17% tamoxifeno).

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

La terapia con letrozol en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado dio lugar a una mediana de supervivencia total de 34 meses en comparación con los 30 meses de tamoxifeno (ensayo de log rank P = 0,53, no significativo). Se asoció una mejor supervivencia con letrozol hasta un mínimo de 24 meses. La tasa de supervivencia a los 24 meses fue del 64% para el grupo tratado con letrozol frente al 58% del grupo tratado con tamoxifeno. La ausencia de ventaja de letrozol sobre la supervivencia total pudo explicarse mediante el diseño cruzado del estudio.

La duración total del tratamiento endocrino (“tiempo hasta la quimioterapia”) fue significativamente más prolongado para letrozol (mediana 16,3 meses, IC 95% 15 a 18 meses) que para tamoxifeno (mediana 9,3 meses, IC 95% 8 a 12 meses) (log rank *P*=0,0047).

Tratamiento de segunda línea

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

El periodo de tiempo hasta la progresión no fue significativamente diferente entre letrozol 2,5

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

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

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

Absorción

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

Distribución

Letrozol se une a las proteínas plasmáticas en un 60% aproximadamente, principalmente a albúmina (55%). La concentración de letrozol en eritrocitos es aproximadamente del 80% de la concentración en plasma. Después de la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con 14C, aproximadamente el 82% de la radioactividad en plasma correspondía al compuesto inalterado.

La exposición sistémica a los metabolitos es, por lo tanto, baja. Letrozol se distribuye rápida y extensamente hacia los tejidos. Su volumen aparente de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 1,87 ± 0,47 l/kg.

Metabolismo y eliminación

El aclaramiento metabólico a un metabolito carbinol, inactivo farmacológicamente, es la vía de eliminación principal de letrozol (CLm = 2,1 l/h) pero es relativamente lento cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h), Se observó que los isoenzimas del citocromo P 450, 3A4 y 2A6 eran capaces de convertir letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos menos frecuentes no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan sólo un papel menor en la eliminación global de letrozol. Durante las dos semanas siguientes a la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con 14C a voluntarias postmenopáusicas sanas, se recuperó en orina un 88,2 ± 7,6% de la radioactividad y en heces un 3,8 ± 0,9%. Por lo menos un 75% de la radioactividad recuperada en la orina en 216 horas (84,7 ± 7,8% de la dosis) se atribuía al glucurónido del metabolito carbinol, un 9% aproximadamente a dos metabolitos no identificados y un 6% a letrozol inalterado.

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

La edad no afecta a la farmacocinética de letrozol.

Poblaciones especiales

En un estudio con 19 voluntarios con diversos grados de disfunción renal (aclaramiento de creatinina de 24 horas: 9-116 ml/min) no se observó efecto en la farmacocinética de letrozol después de que se les administrara una dosis única de 2,5 mg. En un estudio similar con pacientes con diversos grados de disfunción hepática, los valores medios del AUC de los voluntarios con deterioro hepático moderado (Child-Pugh grado B) fue un 37% mayor que los de los sujetos normales, pero dentro del rango observado en sujetos sin deterioro funcional. En un estudio comparando la farmacocinética de letrozol después de una dosis oral única en ocho sujetos de sexo masculino con cirrosis hepática y disfunción hepática grave (Child-Pugh grado C) con la farmacocinética en voluntarios sanos (N = 8), el AUC y el t1/2 aumentaron en un 95 y 187 % respectivamente. Por tanto, letrozol debe administrarse con precaución y después de considerar el posible riesgo/beneficio en este tipo de pacientes.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

La administración oral de letrozol a ratas gestantes resultó en un ligero aumento de la incidencia de malformaciones fetales en los animales tratados. Sin embargo, no se ha podido demostrar si ello era una consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) o a un efecto directo del propio letrozol.

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

Estos resultados refuerzan las contraindicaciones propuestas en el apartado “Contraindicaciones" y "Embarazo y lactancia".

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de octubre 2014.