

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LETROZOL 2,5 mg
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	2,5 mg
Presentación:	Estuche por un frasco PEAD con 30 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
Fabricante, país:	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD., MUMBAI, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-12-004-L02
Fecha de Inscripción:	27 de Enero de 2012
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Letrozol	2,5 mg
Lactosa monohidratada	55,5 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

El letrozol (tabletas de letrozol) está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres Postmenopáusicas con receptores hormonales positivos de cáncer de mama precoz.

La eficacia del letrozol en cáncer de mama precoz se basa en un análisis de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados durante una media de 24 meses, y seguidos por un promedio de 26 meses. Los análisis de seguimiento determinarán los resultados a largo plazo en cuanto a seguridad y eficacia.

El letrozol está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz en mujeres postmenopáusicas que han recibido 5 años de terapia adyuvante con tamoxifeno. La eficacia de letrozol en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz se basa en un análisis de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados durante una media de 24 meses.

Datos adicionales se requieren para determinar los resultados a largo plazo.

El letrozol está indicado para tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos o receptores desconocidos, localmente avanzado o metastásico.

El letrozol está también indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de tratamiento con antiestrógenos.

Contraindicaciones:

El letrozol (tabletas de letrozol) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a letrozol o a cualquiera de sus excipientes. El letrozol está contraindicado en mujeres en estado endocrino premenopáusico.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Se recomienda precaución al conducir o utilizar maquinaria, dado que se ha observado fatiga y mareos con el uso de letrozol (tabletas de letrozol), así como somnolencia de forma más infrecuente. Pacientes con diabetes mellitus.

Pruebas de Laboratorio

No se encontró ningún efecto evidente relacionado con la dosis del letrozol en los parámetros hematológicos o químicos clínicos. Se han observado descensos moderados en el recuento de linfocitos, de significación clínica incierta, en algunos pacientes que recibieron letrozol 2.5 mg.

Esta disminución fue transitoria en aproximadamente la mitad de los afectados. Dos pacientes que usaban letrozol desarrollaron trombocitopenia; la relación con el fármaco de estudio no estuvo clara. La salida del paciente del estudio debido a anomalías de laboratorio, relacionadas o no al tratamiento del estudio, fue infrecuente.

Los aumentos de TGO, TGP, y gamma GT >5 veces el límite superior normal (LSN) y de la bilirrubina, >1.5 veces el LSN se asocian más con enfermedad metastásica en el hígado. En alrededor del 3% de los participantes del estudio que recibieron el letrozol se detectaron anomalías en la química del hígado no asociadas con metástasis documentada; estas anomalías pudieron haber estado relacionadas con la terapia de el fármaco en estudio. En el estudio comparativo de megestrol acetato en alrededor del 8% de los pacientes tratados con acetato de megestrol se detectaron anomalías en la química del hígado que no se asociaron con metástasis hepáticas documentada; en el estudio con aminoglutetimida, en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con aminoglutetimida se detectaron anomalías en la química del hígado no asociadas con metástasis hepática.

En el tratamiento adyuvante, un aumento en el colesterol total (por lo general sin ayunar) en pacientes que tenían valores basales de colesterol sérico total dentro del rango normal y, que subsecuentemente tuvieron un aumento del colesterol en el suero total de 1.5 LSN fue de 173/3203 (5.4%) con letrozol vs 40/3224 (1.2%) en el tratamiento con tamoxifeno. Medicamentos hipolipimiantes fueron utilizados por 18% de los pacientes con letrozol y el 12% con tamoxifeno.

Efectos Óseos

En el tratamiento adyuvante extendido, la duración de los resultados preliminares (la mediana de seguimiento fue de 20 meses) desde el sub-estudio sobre el hueso (500 mg de calcio y vitamina D 400 UI por día obligatorio; sin permitir bisfosfonatos) demostraron que a los 2 años el descenso medio respecto a la basal en la DMO de la cadera en pacientes con letrozol fue de 3% frente a 0.4% para el placebo (P = 0.048). El descenso medio de los resultados de la DMO basal para la columna lumbar a los 2 años con letrozol fue de 4.6% y de 2.2% (P = 0.069) con placebo. Debería considerarse la vigilancia de la DMO.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso Geriátrico

La edad media de los pacientes en todos los estudios de primera línea y el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama metastásico fue 64-65 años. Aproximadamente 1/3 de los pacientes fueron >70 años de edad. En el estudio de primera línea, los pacientes >70

años de edad experimentaron un mayor tiempo de progresión del tumor y mayores tasas de respuesta que los pacientes <70.

Para el tratamiento adyuvante extendido, más de 5.100 mujeres posmenopáusicas fueron incluidas en el estudio clínico. En total, el 41% de los pacientes eran mayores de 65 años de edad al momento de la inclusión, mientras que el 12% tenían 75 años o más. En el tratamiento adyuvante extendido, no se observaron diferencias significativas en cuanto a seguridad o eficacia entre estas pacientes mayores y pacientes más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y pacientes más jóvenes, pero una mayor sensibilidad en algunas personas mayores no puede ser descartada.

En el tratamiento adyuvante, más de 8.000 mujeres posmenopáusicas fueron incluidas en el estudio clínico. En total, el 36% de las pacientes eran mayores de 65 años de edad al momento de la inclusión, mientras que el 12% tenían 75 años o más. Más eventos adversos fueron reportados en los pacientes ancianos independientemente de la asignación del tratamiento en estudio. Sin embargo, en comparación con el tamoxifeno, no se observaron diferencias significativas en cuanto a los perfiles de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Embarazo

El letrozol (tabletas de letrozol) puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas.

Estudios en ratas a dosis iguales o superiores a 0.003 mg / kg (aproximadamente 1 / 100 la diaria máxima recomendada en humanos sobre una base mg/m²) administrada durante el período de organogénesis, han demostrado que el letrozol es embriotóxico y fetotóxico, como se indica por la mortalidad intrauterina, el aumento de la resorción, el aumento de pérdidas post-implantación, reducción del número de fetos vivos y las anomalías fetales, incluyendo la ausencia y el acortamiento de la papila renal, la dilatación del uréter, edema y osificación incompleta del cráneo frontal y metatarsianos. El letrozol fue teratogénico en ratas.

Una dosis de 0.03 mg/kg (aproximadamente 1/10 la máxima diaria recomendada en humanos en base a mg/m²) causa cabeza fetal acupulada y fusión vertebral central/cervical.

El letrozol es embriotóxico en dosis iguales o superiores a 0.002 mg/kg y fetotóxico cuando se administra a conejos a 0.02 mg/kg (aproximadamente 1/100.000 y 1/10.000 de la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a mg/m², respectivamente). Se observaron anomalías fetales incluidas osificación incompleta del cráneo, esternón, y las patas traseras y delanteras.

No hay estudios en mujeres embarazadas. El letrozol está indicado en mujeres posmenopáusicas. Si hay exposición a letrozol durante el embarazo, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto y el riesgo potencial de pérdida del embarazo. El médico debe discutir la necesidad de un método anticonceptivo adecuado con las mujeres que tienen el potencial de quedar embarazadas incluidas las mujeres que son perimenopáusicas o recientemente postmenopáusicas, hasta que su estado postmenopáusicas esté completamente establecido.

Efectos indeseables:

El letrozol (tabletas de letrozol) fue generalmente bien tolerado en todos los estudios de primera línea y segunda línea de cáncer de mama metastásico, el tratamiento adyuvante, así como el tratamiento adyuvante extendido en mujeres que han recibido tratamiento previo con tamoxifeno adyuvante. En general, las reacciones adversas son leves o moderadas en la naturaleza.

Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama Precoz en Mujeres Posmenopáusicas

La duración media del tratamiento adyuvante fue de 24 meses y la duración media de seguimiento en cuanto a seguridad fue de 26 meses en pacientes que recibieron letrozol y tamoxifeno. Ciertos eventos adversos fueron especificados de forma prospectiva para el análisis, basado en las propiedades farmacológicas conocidas y perfiles de efectos secundarios de los dos fármacos. Las reacciones adversas se han analizado independientemente de si un síntoma está presente o ausente en el momento basal. La mayoría de los acontecimientos adversos comunicados (82%) fueron de Grado 1 y Grado 2 en la aplicación de Criterios Comunes de Toxicidad (CCT), versión 2.0. La Tabla 13 describe los eventos adversos (grados 1-4) independientemente de la relación para estudiar el tratamiento adyuvante en el ensayo BIG 1-98 (población de seguridad, durante el tratamiento o dentro de los 30 días de interrupción del tratamiento).

Tabla 13: Pacientes con Eventos Adversos (CTC Grados 1-4, independientemente de la relación con el fármaco de Estudio) en el Estudio Adyuvante BIG 1-98

Evento adverso	Grados 1-4				Grados 3-4			
	Letrozol N=3975 n(%)		Tamoxifeno N=3988 n(%)		Letrozol N=3975 n(%)		Tamoxifeno N=3988 n(%)	
Calentones/Sofocos/Rubores	1338	(33.7)	1515	(38.0)	0	-	0	-
Artralgia/Artritis	840	(21.1)	535	(13.4)	88	(2.2)	49	(1.2)
Sudoración nocturna	561	(14.1)	654	(16.4)	-	0	0	-
Aumento de peso	425	(10.7)	515	(12.9)	21	(0.5)	44	(1.1)
Náusea	378	(9.5)	416	(10.4)	6	(0.2)	10	(0.3)
Fatiga (Letargo, Malestar Astenia)	333	(8.4)	345	(8.7)	9	(0.2)	9	(0.2)
Edema	286	(7.2)	287	(7.2)	5	(0.1)	2	(<0.1)
Mialgia	255	(6.4)	243	(6.1)	26	(0.7)	17	(0.4)
Fracturas óseas	223	(5.6)	158	(4.0)	76	(1.9)	45	(1.1)
Sangrado vaginal	177	(4.5)	411	(10.3)	2	(<0.1)	7	(0.2)
Cefalea	141	(3.5)	126	(3.2)	12	(0.3)	6	(0.2)
Irritación vaginal	139	(3.5)	122	(3.1)	6	(0.2)	3	(<0.1)
Vómito	109	(2.7)	106	(2.7)	6	(0.2)	8	(0.2)
Mareo , Aturdimiento	96	(2.4)	110	(2.8)	1	(<0.1)	8	(0.2)
Osteoporosis	79	(2.0)	44	(1.1)	6	(0.2)	7	(0.2)
Constipación	59	(1.5)	95	(2.4)	4	(0.1)	1	(<0.1)
Desórdenes de proliferación del endometrio	10	(0.3)	71	(1.8)	1	(<0.1)	12	(0.3)
Cáncer ¹ Endometrial	7/3089	(0.2)	12/3157	(0.4)	-	-	-	-
Otros desórdenes del endometrio	3	(<0.1)	4	(0.1)	0	(-)	1	(<0.1)

Infarto al miocardio	17	(0.4)	14	(0.4)	15	(0.4)	11	(0.3)
Cerebrovascular/AIT	44	(1.1)	41	(1.0)	43	(1.1)	40	(1.0)
Angina	27	(0.7)	24	(0.6)	17	(0.4)	7	(0.2)
Tromboembolismo	44	(1.1)	109	(2.7)	29	(0.7)	79	(2.0)
Otros eventos cardiovasculares	261	(6.6)	248	(6.2)	97	(2.4)	71	(1.8)
Malignidad secundaria ²	76/4003	(1.9)	96/4007					

1-Basado en una población de seguridad que excluye a las pacientes histerectomizadas; el margen de tiempo es "cualquier tiempo luego de la aleatorización"; no fueron colectados grados de CCT (respuestas sí/no).

2-Basado en la población con intención de tratamiento (ITT); el margen de tiempo es cualquier tiempo luego de la aleatorización; no fueron colectados grados de CCT (respuestas sí/no).

Al considerar todos los grados, una mayor incidencia de eventos fueron vistos por el letrozol relacionado a fracturas (5,7% vs 4%), infartos de miocardio (0.6% vs 0.4%) y artralgia (21.2% vs 13,5%) (Letrozol versus tamoxifeno, respectivamente) . Una incidencia más alta se observó con el tamoxifeno en relación a eventos tromboembólicos (1.2% vs 2,8%), cáncer de endometrio (0.2% vs 0.4%), trastornos de proliferación del endometrio (0.3% vs 1,8%) (Letrozol vs tamoxifeno, respectivamente).

Tratamiento Adyuvante Extendido del Cáncer de Mama Precoz en Mujeres

Posmenopáusicas que han Recibido 5 Años de Terapia Adyuvante con Tamoxifeno

La duración media del tratamiento adyuvante extendido fue de 24 meses y la duración media del seguimiento de la seguridad fue de 28 meses para los pacientes que recibieron letrozol y placebo.

La Tabla 14 describe los acontecimientos adversos con una frecuencia de al menos 5% en cualquier grupo de tratamiento durante el tratamiento. La mayoría de los eventos adversos reportados fueron de Grado 1 y Grado 2 dependiendo de los Criterios Comunes de Toxicidad, versión 2.0. En el tratamiento adyuvante de continuación, los acontecimientos adversos relacionados con los fármacos que fueron significativamente diferentes del placebo fueron sofocos, artralgia artritis, y mialgia.

Tabla 14: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos

	Número (%) de pacientes con efectos adversos grado 1-4		Número (%) de pacientes con efectos adversos grado 3-4	
	Letrozol N=2563	Placebo N=2573	Letrozol N=2563	Placebo N=2573
Cualquier evento adverso	2232 (87.1)	2174 (84.5)	419 (16.3)	389 (15.1)
Desorden vascular	1375 (53.6)	1230 (47.8)	59 (2.3)	74 (2.9)
Sofocos	1273 (49.7)	1114 (43.3)	3 (0.1)	0-
Desórdenes general	1154 (45.0)	1090 (42.4)	30 (1.2)	28 (1.1)
Astenia	862 (33.6)	826 (32.1)	16 (0.6)	7 (0.3)
Edema no especificado	471 (18.4)	416 (16.2)	4 (0.2)	3 (0.1)

Desórdenes Musculoesqueléticos	978 (38.2)	836 (32.5)	71 (2.8)	50 (1.9)
Artralgia	565 (22.0)	465 (18.1)	25 (1.0)	20 (0.8)
Artritis no especificada	173 (6.7)	124 (4.8)	10 (0.4)	5 (0.2)
Mialgia	171 (6.7)	122 (4.7)	8 (0.3)	6 (0.2)
Dolor de espalda	129 (5.0)	112 (4.4)	8 (0.3)	7 (0.3)
Desórdenes del sistema nervioso	863 (33.7)	819 (31.8)	65 (2.5)	58 (2.3)
Cefalea	516 (20.1)	508 (19.7)	18 (0.7)	17 (0.7)
Mareos	363 (14.2)	342 (13.3)	9 (0.4)	6 (0.2)
Desórdenes de la piel	830 (32.4)	787 (30.6)	17 (0.7)	16 (0.6)
Sudoración aumentada	619 (24.2)	577 (22.4)	1 (<0.1)	0-
Desórdenes gastrointestinales	725 (28.3)	731 (28.4)	43 (1.7)	42 (1.6)
Constipación	290 (11.3)	304 (11.8)	6 (0.2)	2 (<0.1)
Naúseas	221 (8.6)	212 (8.2)	3 (0.1)	10 (0.4)
Diarrea no especificada	128 (5.0)	143 (5.6)	12 (0.5)	8 (0.3)
Desórdenes metabólicos	551 (21.5)	537 (20.9)	24 (0.9)	32 (1.2)
Hipercolesterolemia	401 (15.6)	398 (15.5)	2 (<0.1)	5 (0.2)
Desórdenes reproductivos	303 (11.8)	357 (13.9)	9 (0.4)	8 (0.3)
Hemorragia vaginal	123 (4.8)	171 (6.6)	2 (<0.1)	5 (0.2)
Resequedad vulvovaginal	137 (5.3)	127 (4.9)	0-	0-
Desórdenes psiquiátricos	320 (12.5)	276 (10.7)	21 (0.8)	16 (0.6)
Insomnio	149 (5.8)	120 (4.7)	2 (<0.1)	2 (<0.1)
Desórdenes respiratorios	279 (10.9)	260 (10.1)	30 (1.2)	28 (1.1)
Disnea	140 (5.5)	137 (5.3)	21 (0.8)	18 (0.7)
Investigaciones	184 (7.2)	147 (5.7)	13 (0.5)	13 (0.5)
Infecciones e Infestaciones	166 (6.5)	163 (6.3)	40 (1.6)	33 (1.3)
Desorden renal	130 (5.1)	100 (3.9)	12 (0.5)	6 (0.2)

La duración del seguimiento, tanto para el estudio clínico principal y el estudio de los huesos, fue suficiente para evaluar el riesgo de fracturas asociadas con el uso a largo plazo de letrozol.

Basado en una mediana de seguimiento de pacientes durante 28 meses, la incidencia de fracturas clínicas del estudio básico aleatorio en pacientes que recibieron letrozol fue de 5.9% (152) y el placebo fue de 5.5% (142). La incidencia de la osteoporosis auto-reportada fue mayor en los pacientes que recibieron letrozol 6.9% (176) que en los pacientes que recibieron placebo 5.5% (141). Los bifosfonatos se administraron a un 21.1% de los pacientes que recibieron letrozol y el 18.7% de los pacientes que recibieron placebo.

Los resultados preliminares (duración media del seguimiento fue de 20 meses) del sub-estudio óseo (500 mg de calcio y vitamina D 400 UI por día obligatorio; bifosfonatos no

deseados) demostraron que a los 2 años el descenso medio en comparación con el valor basal en la DMO en la cadera letrozol los pacientes fue de 3% frente a 0.4% para el placebo. El descenso medio de los resultados de la DMO basal para la columna lumbar a los 2 años se letrozol 4.6% de disminución con placebo y 2.2%.

La incidencia de eventos isquémicos cardiovasculares del estudio aleatorizado central fue comparable entre los pacientes que recibieron letrozol 6.8% (175) y placebo 6.5% (167).

Los resultados preliminares (duración media del seguimiento fue de 30 meses) del sub-estudio sobre los lípidos no mostraron diferencias significativas entre el letrozol y el grupo placebo. El HDL: cociente LDL disminuyó después de los primeros 6 meses de tratamiento, pero la disminución fue similar en ambos grupos y no se detectaron diferencias significativas estadísticamente.

Una medida de los reportes de los pacientes que recoge el impacto del tratamiento en lossíntomas importantes asociados a la deficiencia de estrógenos ha demostrado una diferencia a favor del placebo para vasomotores y dominios sexual de los síntomas.

Primera Línea para Cáncer de Mama

Un total de 455 pacientes recibió tratamiento por una mediana de tiempo de exposición de 11 meses. La incidencia de acontecimientos adversos fue similar para letrozol y tamoxifeno. Las experiencias adversas más frecuentes fueron dolor de huesos, sofocos, dolor de espalda, náuseas, artralgia y disnea.

La discontinuación por experiencias adversas diferentes de progresión del tumor ocurrió en 10/455 (2%) de los pacientes con letrozol y en 15/455 (3%) de los pacientes en tratamiento con tamoxifeno.

Los eventos adversos, independientemente de su relación con el fármaco en estudio, que se comunicaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con letrozol 2,5 mg o 20 mg de tamoxifeno en el estudio de tratamiento de primera línea se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15: Porcentaje (%) de Pacientes con Eventos Adversos

Experiencias Adversas	Letrozol 2.5 mg (N=455) %	Tamoxifeno 20 mg (N=455) %
Desórdenes generales		
Fatiga	13	13
Dolor de pecho	8	9
Edema periférico	5	6
Dolor inespecífico	5	7
Debilidad	6	4
Investigaciones		
Pérdida de peso	7	5
Desórdenes vasculares		
Sofocos	19	16
Hipertensión	8	4
Desórdenes gastrointestinales		
Náuseas	17	17
Constipación	10	11

Diarrea	8	4
Vómitos	7	8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	6	4
Infecciones de vías urinarias inespecíficas	6	3
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		
Linfedema post-mastectomía	7	7
Desórdenes metabólicos y nutricionales		
Anorexia	4	6
Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor óseo	22	21
Dolor de espalda	18	19
Artralgia	16	15
Dolor en las extremidades	10	8
Desórdenes del sistema nervioso		
Cefalea inespecífica	8	7
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	7	4
Desórdenes del sistema reproductivo		
Dolor de mamas	7	7
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	18	17
Tos	13	13
Dolor en la caja torácica	6	6

Otras experiencias adversas de menor frecuencia (2%) consideradas consecuentes de ambos grupos de tratamiento, incluyeron los eventos tromboembólicos periféricos, los eventos cardiovasculares, y episodios cerebrovasculares. Eventos tromboembólicos periféricos como trombosis venosa, tromboflebitis, trombosis de la vena porta y la embolia pulmonar. Eventos cardiovasculares incluyeron angina de pecho, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, y las enfermedades coronarias. Eventos cerebrovasculares incluyeron ataques isquémicos transitorios, trombosis o ictus hemorrágico y el desarrollo de hemiparesia.

Segunda Línea Cáncer de Mama

El letrozol fue generalmente bien tolerado en dos ensayos clínicos controlados. Los abandonos del estudio comparativo con acetato de megestrol por los efectos adversos que no fuesen la progresión del tumor fueron de 5/188 (2,7%) con el letrozol 0.5 mg, de 4/174 (2.3%) con el letrozol 2.5 mg, y de 15/190 (7.9%), con el acetato de megestrol. Hubo menos eventos tromboembólicos con ambas dosis de letrozol que con el tratamiento de acetato de megestrol (0.6% vs 4.7%).

También hubo menos sangrado vaginal (0.3% vs 3.2%) con el letrozol en comparación con el acetato de megestrol. En el estudio comparativo con aminoglutetimida, los abandonos por motivos distintos a la progresión ocurrieron en 6/193 (3.1%) con 0.5 mg de letrozol, 7/185 (3.8%) con 2.5 mg de letrozol, y 7/178 (3.9%) en los pacientes con aminoglutetimida.

Las comparaciones de la incidencia de eventos adversos no mostraron diferencias significativas entre los grupos de dosis alta y baja con letrozol en ninguno de los estudios. La mayoría de los acontecimientos adversos observados en todos los grupos de tratamiento fueron de leves a moderados en gravedad y en general no era posible distinguir las reacciones adversas debidas al tratamiento de las consecuencias del cáncer del paciente de mama metastásico, los efectos de la privación de estrógeno, o una enfermedad intercurrente.

Los eventos adversos, independientemente de su relación con el fármaco en estudio, que se comunicaron en al menos el 5% de los pacientes tratados con letrozol 0.5 mg, 2.5 mg de letrozol, el acetato de megestrol, aminoglutetimida o en los dos ensayos controlados, se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16: Porcentaje (%) de los Pacientes con Eventos Adversos

Experiencias Adversas	Grupo Letrozol 2.5 mg (N=359) %	Grupo Letrozol 0.5 mg (N=380) %	Megestrol Acetate 160 mg (N=189)%	Aminoglutetimida 500 mg (N=178) %
Síntomas generales				
Fatiga	8	6	11	3
Dolor de Pecho	6	3	7	3
Edema ¹ periférico	5	5	8	3
Astenia	4	5	4	5
Aumento de peso	2	2	9	3
Cardiovascular				
Hipertensión	5	7	5	6
Sistema digestivo				
Náuseas	13	15	9	14
Vómitos	7	7	5	9
Constipación	6	7	9	7
Diarrea	6	5	3	4
Dolor abdominal	6	5	9	8
Anorexia	5	3	5	5
Dispepsia	3	4	6	5
Infecciones / Infestaciones				
Infecciones virales	6	5	6	3
Anomalías de Laboratorio				
Hipercolesterolemia	3	3	0	6
Sistema Músculoesquelético				

Músculoesquelético ²	21	22	30	14
Artralgia	8	8	8	3
Sistema nervioso				
Cefalea	9	12	9	7
Somnolencia	3	2	2	9
Mareo	3	5	7	3
Sistema Respiratorio				
Disnea	7	9	16	5
Tos	6	5	7	5
Anexos de la piel				
Sofocos	6	5	4	3
Exantema ³	5	4	3	12
Prurito	1	2	5	3

1 Incluye edema periférico, edema de la pierna, edema dependiente, edema.

2 Incluye dolor musculo esquelético, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el brazo, dolor en las piernas.

3 Incluye, exantema eritematoso, exantema maculopapular, exantema psoriasiforme, exantema vesicular.

Otros efectos adversos menos frecuentes (<5%) consideradas consecuenciales y reportadas en al menos 3 pacientes tratados con letrozol, incluyeron hipercalcemia, fracturas, depresión, ansiedad, derrame pleural, alopecia, aumento de la sudoración y el vértigo.

Primera Línea y Segunda Línea para el Cáncer de Mama

En el análisis combinado de los ensayos metastásicos de primera y segunda línea, y las experiencias posteriores a la comercialización, otros eventos adversos que se reportaron fueron cataratas, irritación de los ojos, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, taquicardia, disestesias (incluyendo hipoestesia / parestesia), trombosis arterial, deterioro de la memoria, irritabilidad, nerviosismo, urticaria, aumento de la frecuencia urinaria, leucopenia, dolor por cáncer-estomatitis, fiebre, flujo vaginal, aumento del apetito, sequedad de piel y mucosas (como sequedad de boca) y alteraciones del gusto y la sed.

Experiencias Posteriores a la Comercialización

Los casos de visión borrosa y el aumento de las enzimas hepáticas han sido poco frecuentes (<1%) desde la introducción al mercado.

Posología y método de administración:

Adultos y Pacientes Ancianos

La dosis recomendada del letrozol (tabletas de letrozol) es un comprimido de 2.5 mg administrado una vez al día, independientemente de las comidas. En los pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento con letrozol debe continuar hasta que la progresión tumoral sea evidente. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con letrozol en el tratamiento adyuvante extendido.

La duración prevista del tratamiento en el estudio fue de 5 años. Sin embargo, en el momento del análisis, la duración media del tratamiento fue de 24 meses, el 25% de los pacientes fueron tratados durante al menos 3 años y menos del 1% de los pacientes fueron

tratados durante la duración prevista de 5 años. La duración media del seguimiento fue de 28 meses. El tratamiento debe interrumpirse al producirse la recaída del tumor.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento con letrozol en el entorno adyuvante. La duración prevista del tratamiento en el estudio es de 5 años. Sin embargo, en el momento del análisis, la duración media del tratamiento fue de 24 meses, la duración media de seguimiento fue de 26 meses, y el 16% de los pacientes fueron tratados durante 5 años. El tratamiento debe interrumpirse al producirse la recaída. No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos. Los pacientes tratados con letrozol no requieren terapia de reemplazo con glucocorticoides o mineralocorticoides.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal, si el aclaramiento de creatinina es de 10 mL/min.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, aunque las concentraciones de letrozol en sangre aumentaron moderadamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada debida a cirrosis. La dosis de letrozol en pacientes con cirrosis y disfunción hepática grave se debe reducir en un 50% (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La dosis recomendada de letrozol para estos pacientes es de 2.5 mg administrados en días alternos. No se ha determinado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición al letrozol en pacientes con cáncer no cirróticos con niveles elevados de bilirrubina. (Véase la FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los estudios clínicos de la interacción con cimetidina y warfarina indicaron que la coadministración de estos fármacos con el letrozol no da lugar a interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

La coadministración de letrozol y tamoxifeno de 20 mg al día produjo una reducción de los niveles plasmáticos de letrozol en un 38% en promedio. No hay experiencia clínica hasta la fecha sobre el uso de letrozol en combinación con agentes contra el cáncer.

Insuficiencia Hepática

Los sujetos con cirrosis y disfunción hepática grave que fueron tratados con 2.5 mg de letrozol experimentaron aproximadamente el doble de la exposición al letrozol en comparación con voluntarios sanos con función hepática normal. Por lo tanto, recomienda para esta población de pacientes una reducción de la dosis. No se ha determinado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la exposición al letrozol en pacientes con cáncer y niveles elevados de bilirrubina.

Fármacos / Interacciones en Pruebas de Laboratorio

Ninguna observada.

Uso en Embarazo y lactancia:

No se sabe si el letrozol se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra el letrozol a una mujer en lactancia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Se recomienda precaución al conducir o utilizar maquinaria, dado que se ha observado fatiga y mareos con el uso de letrozol (tabletas de letrozol), así como somnolencia de forma más infrecuente.

Sobredosis:

Se han notificado casos aislados de sobredosis por letrozol (tabletas de letrozol). En estos casos, la dosis máxima única ingerida fue de 62.5 mg o tabletas de 25. Aunque en estos casos no se reportaron efectos adversos graves, debido a los datos limitados disponibles, no se pueden establecer recomendaciones con firmeza. No obstante, podría inducirse la emesis si el paciente está alerta. En general, las medidas de soporte y monitorización frecuente de los signos vitales son también apropiadas. En los estudios de dosis única, la mayor dosis empleada fue de 30 mg, que fue bien tolerada; en los ensayos de dosis múltiples, la dosis mayor de 10 mg fue bien tolerada.

La letalidad se observó en ratones y ratas después de dosis orales únicas que son iguales o superiores a 2,000 mg/kg (alrededor de 4,000 a 8,000 veces la ingesta diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²); la muerte se asoció con actividad motora reducida, ataxia y disnea. Se observó letalidad en gatos después de una dosis única IV igual o superior a 10 mg/kg (alrededor de 50 veces la máxima diaria recomendada en humanos sobre una base de mg/m²), la muerte fue precedida por depresión de la presión arterial y arritmias.

Propiedades farmacodinámicas:

Descripción

Las tabletas de letrozol USP para administración oral contienen 2.5 mg de letrozol USP, un inhibidor no esteroideo de la aromatasas (inhibidor de la síntesis de estrógenos). Está químicamente descrito como 4,4'- (1H-1, 2,4-triazol-1-ilmetileno) dibenzonitrilo.

El letrozol es un polvo cristalino de un color blanco a amarillento, muy soluble en diclorometano, ligeramente soluble en alcohol, poco soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua. Tiene un peso molecular de 285.31, la fórmula empírica C₁₇H₁₁N₅, y su punto de fusión es entre los 184°C-185°C.

Las tabletas de letrozol USP están disponibles en tabletas de 2.5 mg para administración oral. Son tabletas de color amarillo, circulares, biconvexas, recubiertas con una película, con las letras "DB03" grabadas en un lado y lisas del otro lado.

Farmacología clínica

Mecanismo de Acción

El crecimiento de algunos cánceres de mama es estimulado o mantenido por el estrógeno. El tratamiento del cáncer de mama que se piensa puede responder a la terapia hormonal (por ej., aquellos con receptores de estrógeno y/o de progesterona positivos, o receptores desconocidos) ha incluido una serie de esfuerzos para disminuir los niveles de estrógeno (ooforectomía, adrenalectomía, hipofisectomía) o inhibir los efectos del estrógeno (antiestrógenos y agentes progestacionales). Estas intervenciones llevan a una disminución de la masa tumoral o a un retraso en la progresión del crecimiento tumoral en algunas mujeres.

En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se derivan principalmente de la acción de la enzima aromatasas, que convierte los andrógenos suprarrenales (principalmente androstenediona y testosterona) a estrona y estradiol. La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido del cáncer que se puede lograr, entonces, mediante la inhibición específica de la enzima aromatasas.

Letrozol es un inhibidor competitivo no esteroideo del sistema de la enzima aromatasas; éste inhibe la conversión de andrógenos a estrógenos. En animales femeninos adultos con y sin tumor, el letrozol es tan efectivo como la ooforectomía en la reducción de peso uterino, elevando la LH en suero, y causando la regresión de tumores estrógeno-dependientes. A diferencia de la ooforectomía, el tratamiento con letrozol no conduce a un aumento de la FSH sérica. El letrozol inhibe selectivamente la esteroidogénesis gonadal, pero no tiene efecto significativo sobre la síntesis adrenal de glucocorticoides o mineralocorticoides.

El letrozol inhibe la enzima aromatasa uniéndose de forma competitiva al hemo de la subunidad citocromo P450 de la enzima, resultando en una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos. El tratamiento de las mujeres con letrozol reduce significativamente la estrona sérica, el sulfato de estrona y estradiol y no se ha demostrado que afecte de manera significativa la síntesis de corticosteroides adrenales, la síntesis de aldosterona, o la síntesis de hormonas tiroideas.

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

El letrozol es rápida y completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y la absorción no se ve afectada por los alimentos. Se metaboliza lentamente a un metabolito inactivo cuyo glucurónido conjugado se excreta por vía renal, lo que representa la vía de depuración mayor.

Alrededor del 90% del letrozol radiomarcado se recupera en la orina. La vida media de eliminación terminal del letrozol es de aproximadamente 2 días y la concentración plasmática en estado estacionario después de una dosis única diaria de 2.5 mg se alcanza en 2-6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son de 1.5 a 2 veces mayores de lo previsto por las concentraciones medidas después de una dosis única, lo que indica una ligera no linealidad en la farmacocinética de letrozol tras la administración diaria de 2.5 mg. No obstante, estos niveles de estado estacionario se mantienen durante largos periodos de tiempo, y no se produce la acumulación continua de letrozol. El letrozol se une débilmente a las proteínas y tiene un gran volumen de distribución (aproximadamente 1.9 L/kg).

Metabolismo y Excreción

El mayor mecanismo de depuración del letrozol es su metabolismo a un metabolito carbinol farmacológicamente inactivo (4,4'-metanolbisbenzonitrilo) y la excreción renal del glucurónido conjugado de dicho metabolito. De los metabolitos radiomarcados obtenidos en la orina, al menos el 75% era el glucurónido del metabolito carbinol, un 9% era de dos metabolitos no identificados, y el 6% fue letrozol no modificado.

En microsomas humanos con actividad específica de isoenzimas CYP, la CYP3A4 metaboliza el letrozol al metabolito carbinol, mientras que la CYP2A6 forma tanto este metabolito como su análogo de cetona. En los microsomas hepáticos humanos, el letrozol inhibe fuertemente la CYP2A6 y moderadamente la CYP2C19.

Poblaciones Especiales

Pediatría, Geriatría y Raza

En las poblaciones estudiadas (adultos de edades comprendidas entre 35 y >80 años), no se observó ningún cambio en los parámetros farmacocinéticos con la edad. No se han estudiado las diferencias en la farmacocinética del letrozol entre poblaciones adultas y pediátricas. No se han estudiado las diferencias en la farmacocinética de letrozol según la raza.

Insuficiencia Renal

En un estudio en voluntarios con diversa función renal (aclaramiento de creatinina de 24 horas: 9-116 ml/min), no se encontró ningún efecto de la función renal sobre la farmacocinética en dosis únicas de 2.5 mg de letrozol (tabletas de letrozol). Además, en un estudio de 347 pacientes con cáncer de mama avanzado, de los cuales aproximadamente la mitad recibió letrozol 2.5mg y la otra mitad letrozol 0.5mg, la disfunción renal (calculada como un aclaramiento de creatinina: 20-50ml/min) no afectó la concentración en estado estacionario.

En un estudio de sujetos con disfunción hepática leve a moderada no metastásica (por ejemplo, cirrosis, clasificación de Child-Pugh A y B), los valores medios del área por debajo

de la curva (AUC) de los voluntarios con insuficiencia hepática moderada fueron 37% mayores que en sujetos normales, pero aún dentro del rango observado en individuos sin deterioro de la función. En un estudio de farmacocinética, los sujetos con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh, que incluía bilirrubinas alrededor de 2-11 veces el LSN con un mínimo de ascitis severa) tuvieron un incremento en la exposición de dos veces (AUC) y una reducción de 47% en el aclaramiento sistémico. Por lo tanto, se prevé que los pacientes con cáncer de mama e insuficiencia hepática grave, estarán expuestos a niveles más altos de letrozol que los pacientes con función hepática normal, a pesar de recibir dosis similares.

Fármacos / Interacciones Medicamentosas

Un estudio de interacción farmacocinética con cimetidina no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del letrozol. Un estudio de interacción con warfarina no mostró ningún efecto clínicamente significativo del letrozol sobre la farmacocinética de la warfarina. En experimentos in vitro, letrozol no mostró una inhibición significativa en el metabolismo de diazepam. Del mismo modo, el diazepam no mostró una inhibición significativa del metabolismo de letrozol.

La coadministración de letrozol y tamoxifeno de 20 mg al día produjo una reducción de los niveles plasmáticos del letrozol del 38% en promedio. La experiencia clínica en los ensayos claves de segunda línea en el cáncer de mama indica que el efecto terapéutico del tratamiento con letrozol no se ve afectado si letrozol se administra inmediatamente después de tamoxifeno.

No hay experiencia clínica hasta la fecha sobre el uso de letrozol en combinación con agentes contra el cáncer.

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

No presenta.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2017.