

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LETROZOL

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2.5 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol 2.5 mg

Excipientes: (Lactosa monohidrato, Celulosa Microcristalina, Glicolato de Almidón Sódico, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de Magnesio Vegetal, Hipromelosa, Macrogol, Dióxido de Titanio, Óxido de Hierro Amarillo) c.s.

USO ADULTO

Vía de Administración: Uso oral

ACCIÓN QUE SE ESPERA DEL MEDICAMENTO

Letrozol es un agente antineoplásico, inhibidor de la biosíntesis de estrógenos.

CARACTERÍSTICAS

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor no esteroide de aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos). Agente antineoplásico.

La eliminación del efecto estimulante mediada por estrógenos es un requisito previo para una respuesta tumoral en aquellos casos donde el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se derivan principalmente de la acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos suprarrenales, en particular androstenediona y la testosterona en estrona (E1) y estradiol (E2). La supresión de la biosíntesis de estrógenos en tejidos periféricos y tejido canceroso en sí se puede lograr mediante la inhibición de la enzima específica aromatasa. Letrozol es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo que inhibe la misma, al ligarse competitivamente a la porción hemo de la subunidad enzimática del citocromo P450, lo que resulta en una reducción de biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos. En las mujeres sanas después de la menopausia, las dosis únicas de 0.1; 0.5 y 2.5 mg de Letrozol suprimen la estrona y estradiol sérico en 75 - 78% y 78%, respectivamente, en comparación con los valores basales. La supresión máxima se alcanza en 48 a 78 horas. En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, dosis diarias de 0,1 a 5 mg redujo la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75 a un 95% en comparación con línea de base en todos los pacientes tratados. Con dosis de 0,5 mg y superiores, muchos valores de estrona y sulfato de estrona están bajo el límite de detección del análisis, lo que indica que hubo una reducción con estas dosis más altas de estrógeno. La reducción de los estrógenos se ha mantenido a lo largo del tratamiento en estos pacientes. Letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la

aromatasa. No se ha observado una disfunción de la esteroidogénesis suprarrenal. En pacientes postmenopáusicas tratadas con Letrozol en dosis diarias 0,1 a 5 mg, no se observó ningún cambio clínicamente significativo en concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH o actividad de la renina plasmática. La prueba de estimulación con ACTH realizada después de 6 a 12 semanas de tratamiento con dosis diarias de 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 y 5 mg no indican ninguna atenuación en la producción de la aldosterona y cortisol. Por lo tanto, la suplementación de glucocorticoides y mineralocorticoides no es necesaria.

No se observó ningún cambio en las concentraciones plasmáticas de los andrógenos (androstenediona y testosterona) en mujeres sanas postmenopáusicas después de la administración de dosis únicas de 0,1; 0,5 y 2,5 mg de Letrozol o en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en pacientes postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 a 5 mg, lo que indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógeno no conduce a la acumulación de precursores androgénicos.

Los niveles plasmáticos de LH y FSH o de la función tiroidea, no se ven afectados en los pacientes con Letrozol como lo avala la captación de TSH, T4 y T3.

Tratamiento de primera línea

Un estudio controlado doble ciego se llevó a cabo comparando Letrozol 2,5 mg con tamoxifeno como terapia de primera elección en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localizado, avanzado o metastásico. En 907 mujeres, Letrozol fue superior cuando se compara con tamoxifeno con respecto al tiempo hasta la progresión de la enfermedad (objetivo primario) y la tasa de respuesta objetiva global, tiempo hasta el fracaso del tratamiento y los beneficios clínicos.

Los resultados específicos se presentan en la tabla 1:

Tabla 1

	Letrozol	tamoxifeno	p
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad.	9,4 meses	6,0 meses	0,0001
Respuesta tumoral objetiva global.	30%	20%	0,001
Duración de la respuesta tumoral objetiva	23 meses	23 meses	---
Tiempo del fracaso del tratamiento	9,1 meses	5,7 meses	0,0001
Beneficios clínicos	49%	38%	0,001

La eficacia en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue considerablemente superior para Letrozol en comparación con tamoxifeno en el subgrupo de pacientes con tumores receptor positivo o receptor desconocido.

La tasa de respuesta tumoral objetiva fue significativamente mayor para Letrozol en comparación con el tamoxifeno en pacientes con estado receptor positivo.

En los pacientes con estado de receptor desconocido, se observó una tendencia también superior al Letrozol con respecto a tamoxifeno (Tabla 2):

Tabla 2

	Letrozol	tamoxifeno	p
Status del receptor ER y/o PgR			
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad.	9,7 meses	6,0 meses	0,0002
Tasa de Respuesta tumoral objetiva.	31%	21%	0,003
Desconocido u otros.			
Tiempo para la progresión de la enfermedad.	9,2 meses	6,0 meses	0,02
Tasa de respuesta total	29%	19%	0,07

Tratamiento de segunda línea

Dos estudios clínicos controlados se llevaron a cabo comparando dos dosis de Letrozol (0,5 mg y 2,5 mg) con acetato de megestrol y con aminoglutetimida, respectivamente, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratados con antiestrógenos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de Letrozol 2,5 mg comparado con acetato de megestrol en relación con la tasa de respuesta tumoral (24% vs 16%, $p = 0,04$) y al tiempo hasta el fracaso del tratamiento ($p = 0,04$). El tiempo hasta la progresión no fue significativamente diferente entre las dos sustancias ($p = 0,2$).

En el segundo estudio, Letrozol 2,5 mg fue estadísticamente superior a aminoglutetimida en el tiempo hasta la progresión de la enfermedad ($p = 0,008$) y en el fracaso del tratamiento ($p = 0,003$) y supervivencia global ($p = 0,002$).

La tasa de respuesta objetiva no fue significativamente diferente entre Letrozol 2.5 mg y aminoglutetimida ($p = 0,06$).

El tratamiento preoperatorio

Un estudio doble ciego realizado en 337 pacientes asignados al azar de 2.5 mg de Letrozol o tamoxifeno durante 4 meses. Tuvo un 55% de la respuesta tumoral en pacientes tratadas con Letrozol frente al 36% de los pacientes tratados con tamoxifeno ($p < 0,001$) sobre la base de la evaluación clínica. Estos datos fueron confirmados por ultrasonido ($p = 0,042$) y mamografía ($p < 0,001$), dando la mayor tasa de respuesta conservadora. Esta respuesta se refleja en un elevado número de pacientes estadísticamente significativo en el grupo de Letrozol que se convirtieron en seleccionados o elegidos para ser sometidos a una terapia conservadora del tumor de mama (45% de los pacientes en el grupo de Letrozol frente a 35% del grupo tamoxifeno, $p = 0,022$).

Farmacocinética

Absorción

Letrozol es rápida y completamente absorbido en el tracto gastrointestinal (Biodisponibilidad absoluta media: 99%). Los alimentos disminuyen ligeramente la tasa de absorción (t_{max} media: 1 hora en ayunas versus 2 horas después de la alimentación; y C_{max} media: $129 \pm 20,3$ nmol/L en ayunas versus $98,7 \pm 18,6$ nmol/L después de la alimentación), pero el grado de absorción (AUC) no se altera. El efecto menor sobre la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo y por lo tanto, Letrozol puede ser administrado sin considerar los horarios de las comidas.

Distribución

La tasa de unión de Letrozol a proteínas plasmáticas es aproximadamente el 60%, principalmente a la albúmina (55%). La concentración de Letrozol en los eritrocitos es de alrededor del 80% de la concentración plasmática. Después de la administración de 2.5 mg de Letrozol marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 82% de la radioactividad en el plasma correspondía al compuesto inalterado. Por lo tanto, la exposición sistémica a los metabolitos es baja. El Letrozol es rápida y extensamente distribuido en los tejidos. El volumen de distribución a los tejidos aparente en *steady-state* (estado de equilibrio) es de alrededor de $1,8 \pm 0,47$ L/kg.

Metabolismo y eliminación

El clearance (depuración) metabólico para un metabolito farmacológicamente inactivo, el carbinol es la principal vía de eliminación de Letrozol (CLM = 2, 1 Uh) pero es relativamente lento en comparación del flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Se encontró que las isoenzimas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 son capaces de convertir Letrozol en su metabolito.

La formación de metabolitos de menor importancia no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan un papel de baja importancia en la eliminación total de Letrozol. En un período de 2 semanas después de la administración de 2.5 mg de Letrozol marcado con ¹⁴C a voluntarias sanas postmenopáusicas el $88.2 \pm 7.6\%$ de radioactividad se recuperó en la orina y $3,8 \pm 0,9\%$ en las heces. Al menos el 75% de radioactividad fue recuperada en la orina hasta 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ de dosis) fueron en forma de glucurónido del metabolito carbinol, alrededor del 9% como 2 metabolitos no identificados, y el 6% como Letrozol sin cambios.

La vida media de eliminación terminal aparente en plasma es aproximadamente 2 días. Después de la administración diaria de 2,5 mg, los niveles de *steady-state* (estado de equilibrio) se alcanzan en 2 a 6 semanas. Concentraciones plasmáticas en *steady-state* (estado de equilibrio) es de aproximadamente 7 veces mayor que las concentraciones medidas después de la administración de 1 dosis única de 2,5 mg, y son 1,5 a 2 veces mayores que los valores de *steady-state* (estado de equilibrio) previstos a partir de las concentraciones medidas después de una dosis única, lo que indica una ligera no linealidad farmacocinética de Letrozol en la administración diaria de 2,5 mg.

Dado que los niveles del *steady-state* (estado de equilibrio) se mantienen sin cambios a través del tiempo, se puede concluir que no se produce acumulación continua de Letrozol. La edad no influye en la farmacocinética de Letrozol.

Grupos de Pacientes Especiales

En un estudio con voluntarios con distintos grados de alteración de la función renal (clearance (depuración) de creatinina en 24 horas 9-116 mL/min) no se detectó ningún defecto sobre la farmacocinética del Letrozol después de la administración de una dosis única de 2,5 mg. En un estudio similar que involucró pacientes con diferentes grados de disfunción hepática, el promedio de los valores de AUC en voluntarios con insuficiencia hepática moderada fue de un 37% mayor que la de los pacientes normales, pero dentro del rango observado en pacientes sin insuficiencia hepática.

En un estudio comparando la farmacocinética de Letrozol después de una dosis oral única en ocho pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh store C) con los que se producen en voluntarios sanos (N = 8), las AUC y el t_{1/2} se incrementó en un 95% y 187%, respectivamente. Por lo tanto, se espera que pacientes con cáncer de mama e insuficiencia hepática estén más expuestos a altos niveles de Letrozol que pacientes sin disfunción hepática grave.

Sin embargo, dado que los pacientes tratados con 5 ó 10 mg/día no se observó aumento de la toxicidad, la reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática no parece estar justificada. Sin embargo, estos pacientes deben mantenerse bajo cuidadosa supervisión. Además, en dos estudios bien controlados con la participación de 359 pacientes con cáncer de mama avanzado, no hubo ningún efecto de insuficiencia renal (clearance de creatinina calculado: 20-50 mL/min) o disfunción hepática, con tal concentración de Letrozol.

Datos de seguridad preclínica

En varios estudios preclínicos llevados a cabo en animales de especie estándar, no hubo evidencia de toxicidad sistémica ni de órganos.

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 con dosis repetidas, administrado a ratas y perros durante un período de 12 meses, las principales conclusiones observadas pueden atribuirse a la acción farmacológica del compuesto.

En ambas especies, el nivel de dosis que no causó reacciones adversas fue de 0,3 mg/kg.

Ambas investigaciones, *in vivo* e *in vitro*, para determinar el potencial mutagénico de Letrozol no revelaron ningún indicio de genotoxicidad. En un estudio de 104 semanas en ratas para evaluar los efectos carcinogénicos, no había ninguna relacionada con el tumor en el tratamiento en ratas machos. En las hembras, se observó una reducción en la incidencia de los tumores de mama benignos y malignos, con todas las dosis de Letrozol.

La administración oral de Letrozol a ratas preñadas resultó en un ligero aumento en la incidencia de malformaciones fetales. Sin embargo, no fue posible demostrar si estas malformaciones eran una consecuencia indirecta de propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) de Letrozol o un efecto directo de la misma.

Las observaciones preclínicas se limitaron a aquellas asociadas con la acción farmacológica reconocida, que es la única referencia de seguridad para uso humano procedente de estudios en animales.

Estos resultados refuerzan las contraindicaciones propuestas en "Contraindicaciones, embarazo y lactancia".

INDICACIONES

- Tratamiento adyuvante de continuación en el cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas que han recibido de forma previa una terapia adyuvante estándar a base de Tamoxifeno.
- Tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente avanzado.
- Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusicas natural o inducido de forma artificial que han recibido un tratamiento previo con antiestrógenos.
- Tratamiento quirúrgico en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptor hormonal. a fin de facilitar la consiguiente cirugía conservadora de la mama en las mujeres que originalmente no habían sido consideradas aptas para este tipo de cirugía. El tratamiento postquirúrgico ulterior debe ser congruente con las normas asistenciales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de la formulación.
Pre-menopausia endocrina, embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Letrozol no ha sido investigado en pacientes con clearance (depuración) de creatinina <10 mL/min. Se debe tener una precaución especial del potencial riesgo/beneficio para cada paciente antes de la administración de Letrozol. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Store C), la exposición sistémica y la vida media terminal eran el doble cuando se comparaba con voluntarios sanos. Estos pacientes deben ser objeto de supervisión cuidadosa (ver "farmacocinética").

EMBARAZO Y LACTANCIA

Letrozol está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y/O DE OPERAR MÁQUINAS.

Es poco probable que el Letrozol comprometa la capacidad del paciente para conducir vehículos y/u operar maquinaria. Sin embargo, se ha observado fatiga y mareos con el uso de Letrozol. Los pacientes deben por lo tanto tener cuidado al operar máquina y/o conducir vehículos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios clínicos de interacción con cimetidina y warfarina indicaron que la co-administración de Letrozol con estos fármacos no resultó en interacciones clínicamente significativas.

Una revisión de datos clínicos no indicó que hubo evidencia de interacción clínicamente relevante con otras drogas comúnmente prescritas.

No existe experiencia clínica hasta la fecha, sobre la utilización de Letrozol en combinación con otros agentes antineoplásicos. Letrozol inhibe, in vitre, la isoenzima 2A6 del citocromo P450 y moderadamente la 2C19. CYP2A6 no tiene un papel importante en el metabolismo de los fármacos. En experimentos in vitre Letrozol no fue capaz de inhibir sustancialmente el metabolismo de diazepam (un sustrato de CYP2C19) en concentraciones de aproximadamente 100 veces mayor que la observada en el plasma en Steady-state (estado de equilibrio). Por lo tanto, es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con CYP2C19.

Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se usa Letrozol de forma concomitante con drogas cuya eliminación depende principalmente de estas isoenzimas y cuyo índice terapéutico es estrecho.

REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos, las reacciones adversas fueron generalmente leves a moderadas y raramente graves o suficiente para determinar la interrupción del tratamiento. Muchas de las reacciones adversas pueden atribuirse tanto a la enfermedad subyacente como consecuencias farmacológicas de la pérdida de estrógenos (por ej., sofocos y caída del cabello). El siguiente cuadro presenta, en orden decreciente de frecuencia, de las reacciones adversas posiblemente relacionadas al fármaco

en estudio, según la investigación y que han sido reportados con incidencia mayor al 2% (tanto para Letrozol como para acetato de megestrol) en un ensayo clínico controlado se compara Letrozol (2,5 mg al día) con acetato de megestrol (160 mg día) por hasta 33 meses.

Reacciones adversas

	Letrozol N = 174%	acetato megestrol N = 189 %
Cefalea	6.9	4.8
Náuseas	6.3	4.2
Edema Periférico	6.3	3.7
Fatiga	5.2	6.3
Sofocos	5.2	3.7
Caída del cabello	3.4	1.1
Rash (erupción) Cutáneo ⁽¹⁾	3.4	0.5
Vómitos	2.9	1.6
Dispepsia	2.9	1.6
Aumento de Peso	2.3	8.5
Dolores Músculoesqueléticos ⁽²⁾	2.3	1.1
Anorexia	2.3	1.1
Sangramiento Vaginal	1.7	3.2
Leucorrea	1.7	2.6
Constipación	1.7	2.1
Mareos	1.1	3.7
Aumento del Apetito	1.1	3.7
Aumento de la Sudoración	1.1	2.1
Disnea	0.6	5.8
Tromboflebitis ⁽³⁾	0.6	3.7
Pequeña pérdida sanguínea intermenstrual	0.6	2.1
Hipertensión	0	2.6
Prurito	0	2.6

(1) - rash eritematoso y erupción maculopapular.

(2) - incluyendo dolor en los brazos, dolor en las piernas, dolor de espalda y dolor en los huesos.

(3) - incluyendo tromboflebitis superficial y profundo. Otras reacciones adversas consideradas posible tener relación con las drogas y reportaron por lo menos en 3 pacientes tratados con Letrozol, a menudo por debajo del 2%, incluyen pérdida de peso y edema generalizado.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos y ancianos:

La dosis recomendada de Letrozol es 2,5 mg una vez al día. El tratamiento con Letrozol debe continuar hasta que la progresión tumoral sea evidente. No se requiere ningún ajuste de dosis para el tratamiento de pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

No se requiere ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia hepática o renal (clearance (depuración) de creatinina ≥ 10 mL/min). Sin embargo, los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C score) deben mantenerse bajo cuidadosa supervisión (Vea "Farmacocinética").

SOBREDOSIS

Casos aislados de sobredosis han sido reportados con Letrozol. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis, se debe proceder con un tratamiento sintomático y de apoyo.