

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Letrozol Cadiusun 2,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: 4,4'-[1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilén)dibenzonitrilo (INN/USAN = letrozol).

Cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de letrozol.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 63,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido redondo de color amarillo oscuro, recubierto con película, ligeramente biconvexo y con bordes biselados (con la inscripción HR en una cara y LE en la otra cara).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasivo temprano con receptor hormonal positivo.
- Tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama invasivo hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas que hayan recibido anteriormente el tratamiento adyuvante habitual con tamoxifeno durante 5 años.
- Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres posmenopáusicas.
- Cáncer de mama avanzado tras una recidiva o la progresión de la enfermedad en mujeres en estado posmenopáusicas natural o provocado que hayan sido tratadas previamente con fármacos antiestrogénicos.
- Tratamiento neoadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptor hormonal positivo o con HER-2 negativo cuando no es adecuado utilizar quimioterapia y no está indicada una operación quirúrgica inmediata.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pacientes adultas y de edad avanzada

La dosis recomendada de Letrozol Cadiusun es de 2,5 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de las pacientes ancianas.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, debe continuarse el tratamiento con Letrozol Cadiusun hasta que la progresión del tumor sea manifiesta.

En la indicación como tratamiento adyuvante y como tratamiento adyuvante de continuación, el tratamiento con Letrozol Cadiusun debe continuar a lo largo de cinco años o hasta que se produzca la recidiva del tumor, lo que ocurra antes.

En la indicación como tratamiento adyuvante también puede contemplarse la aplicación de un programa de tratamiento secuencial (letrozol durante dos años seguido de tamoxifeno durante tres años; ver secciones 4.4 y 5.1).

En la indicación como tratamiento neoadyuvante, puede continuarse la administración de Letrozol Cadiusun durante cuatro a ocho meses para establecer una reducción óptima del tumor. Si la respuesta no es suficiente, es preciso interrumpir el tratamiento con Letrozol Cadiusun y programar una operación quirúrgica y/u otras opciones terapéuticas comentadas con el paciente.

Población pediátrica

Letrozol Cadiusun está contraindicado en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Letrozol Cadiusun en niños y adolescentes de hasta 17 años de edad. Los datos actualmente disponibles son limitados; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Letrozol Cadiusun a las pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina > 10 ml/min. No se dispone de datos suficientes en casos de insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Letrozol Cadiusun a las pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (grado A o B de Child-Pugh). Los datos disponibles sobre las pacientes con insuficiencia hepática grave son insuficientes. Las pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh) deben someterse a una supervisión estricta (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

Letrozol Cadiusun debe administrarse por vía oral y puede tomarse con o sin comida.

Si la paciente olvida una dosis, debe tomarla tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar la dosis siguiente (dentro de las 2 o 3 horas siguientes), se debe saltar la dosis olvidada, y la paciente debe retomar su régimen de dosificación regular. No se debe dar una dosis doble porque con dosis diarias superiores a la dosis recomendada de 2,5 mg, se observó una sobreproporcionalidad con la exposición sistémica (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estado endocrino premenopáusico
- Embarazo (ver sección 4.6)
- Durante el período de lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Estado menopáusico

En pacientes cuyo estado menopáusico no se haya podido determinar con precisión, deben medirse las concentraciones de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y/o estradiol antes de comenzar el tratamiento con Letrozol Cadiusun. Solo las mujeres en estado endocrino posmenopáusico deben recibir Letrozol Cadiusun.

Insuficiencia renal

No se ha investigado Letrozol Cadiusun en un número suficiente de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min. Es preciso ponderar atentamente los posibles riesgos y beneficios para estos pacientes antes de administrar Letrozol Cadiusun.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh), la exposición general y la semivida terminal prácticamente se duplicaron en comparación con las voluntarias sanas. Por lo tanto, debe someterse a estos pacientes a una supervisión estricta (ver sección 5.2).

Efectos óseos

Letrozol Cadiusun es un fármaco antiestrogénico potente. Las mujeres con antecedentes de osteoporosis y/o fracturas o que tienen un riesgo mayor de sufrir osteoporosis deben someterse a una determinación formal de la densidad mineral ósea antes de comenzar el tratamiento adyuvante y el tratamiento adyuvante de continuación y a un seguimiento durante y después del tratamiento con letrozol. Debe comenzarse el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis cuando sea adecuado y efectuar un seguimiento estricto. En la indicación como tratamiento adyuvante también puede contemplarse la aplicación de un programa de tratamiento secuencial (letrozol durante dos años seguido de tamoxifeno durante tres años) en función de las características de seguridad del paciente (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.1).

Tendinitis y rotura de tendón

Se pueden producir tendinitis y rotura de tendones (raras). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las medidas adecuadas (p. ej., inmovilización) con el tendón afectado (ver sección 4.8).

Otras advertencias

Debe evitarse la administración concomitante de Letrozol Cadiusun con tamoxifeno, otros fármacos antiestrogénicos u otros tratamientos que contengan estrógenos, ya que estas sustancias pueden reducir la acción farmacológica del letrozol (ver sección 4.5).

Letrozol Cadiusun contienen lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Letrozol Cadiusun contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene letrozol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En el metabolismo del letrozol participan en cierto grado las isoenzimas CYP2A6 y CYP3A4. La cimetidina, un inhibidor inespecífico suave de las enzimas CYP450, no afectó a las concentraciones plasmáticas de letrozol.

Se desconoce el efecto de los inhibidores potentes de las enzimas CYP450.

Hasta la fecha no se han efectuado estudios clínicos sobre el uso del letrozol en combinación con estrógenos u otros fármacos antineoplásicos aparte del tamoxifeno. El tamoxifeno y otros fármacos antiestrogénicos o que contengan estrógenos pueden reducir la acción farmacológica del letrozol. Además,

se ha demostrado que la administración concomitante de tamoxifeno con letrozol disminuye considerablemente las concentraciones plasmáticas de letrozol. Debe evitarse la administración concomitante de letrozol con tamoxifeno y otros fármacos antiestrogénicos o que contengan estrógenos.

In vitro, el letrozol inhibe la isoenzima 2A6 del citocromo P450 y, moderadamente, la 2C19, pero se desconoce la relevancia clínica de este dato. Por lo tanto, se recomienda actuar con precaución cuando se administre letrozol de forma simultánea con otros medicamentos cuya eliminación dependa principalmente de estas isoenzimas y cuyo índice terapéutico sea estrecho (p. ej. fenitoína, clopidogrel).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil

Letrozol Cadiusun solo debe usarse en mujeres con un estado posmenopáusico confirmado (ver sección 4.4). Dado que existen informes de mujeres que recuperan la función ovárica durante el tratamiento con Letrozol a pesar de presentar un estado posmenopáusico confirmado al principio del tratamiento, el médico debe comentar con la paciente los métodos anticonceptivos adecuados cuando corresponda.

Embarazo

Teniendo en cuenta los datos derivados de la experiencia en humanos, donde se han dado casos de malformaciones congénitas (sinequia de los labios menores, genitales externos ambiguos), Letrozol Cadiusun puede provocar anomalías congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Letrozol Cadiusun está contraindicado durante el embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el letrozol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

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

Fertilidad

La acción farmacológica del letrozol consiste en reducir la producción de estrógenos mediante la inhibición de la aromatasa. En las mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógeno deriva en un aumento por retroalimentación de las concentraciones de gonadotropina (LH, FSH). El aumento de las concentraciones de FSH estimula a su vez el crecimiento folicular y puede inducir la ovulación.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Letrozol Cadiusun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Dado que se han observado fatiga y mareo mientras se utilizaba letrozol y se han notificado casos poco frecuentes de somnolencia, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las frecuencias indicadas de las reacciones adversas del letrozol se basan principalmente en los datos recogidos de ensayos clínicos.

Casi un tercio de las pacientes tratadas con letrozol en la indicación como tratamiento para el cáncer metastásico y aproximadamente el 80% de las pacientes que lo recibieron como tratamiento adyuvante, así como en el tratamiento adyuvante de continuación, sufrieron reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas tuvieron lugar durante las primeras semanas de tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron sofocos, hipercolesterolemia, artralgia, fatiga, aumento de la sudoración y náuseas.

Las reacciones adversas importantes que pueden producirse con el letrozol son: trastornos esqueléticos como osteoporosis y/o fracturas y episodios cardiovasculares (entre ellos episodios cerebrovasculares y tromboembólicos). Las categorías de frecuencias de estas reacciones adversas se describen en la Tabla 1.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias indicadas de las reacciones adversas del letrozol se basan principalmente en los datos recogidos de ensayos clínicos.

Las siguientes reacciones adversas, que se listan en la Tabla 1, se notificaron en los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización con letrozol:

Tabla 1

Las reacciones adversas se clasifican por orden de frecuencia, de mayor a menor, según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	infección de las vías urinarias
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Poco frecuentes:	dolor tumoral ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	leucocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuencia no conocida:	reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	hipercolesterolemia
Frecuentes:	anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	depresión
Poco frecuentes:	ansiedad (incluido nerviosismo), irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	cefalea, mareo
Poco frecuentes:	somnolencia, insomnio, alteración de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia), alteración del gusto, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	cataratas, irritación ocular, visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	palpitaciones ¹ , taquicardia, episodios cardíacos isquémicos (incluida angina, de reciente aparición o empeoramiento de una angina previa, angina que obligue a efectuar una operación quirúrgica, infarto de miocardio e isquemia de miocardio)
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes:	sofocos
Frecuentes:	hipertensión
Poco frecuentes:	tromboflebitis (incluidas la tromboflebitis superficial y la tromboflebitis profunda)
Raras:	embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	náuseas, dispepsia ¹ , estreñimiento, dolor abdominal, diarrea,

	vómitos
Poco frecuentes:	boca seca, estomatitis ¹
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, ictericia
Frecuencia no conocida:	hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	aumento de la sudoración
Frecuentes:	alopecia, erupción (incluido exantema eritematoso, maculopapular, psoriasiforme y vesicular), piel seca
Poco frecuentes:	prurito, urticaria
Frecuencia no conocida:	angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	artralgia
Frecuentes:	mialgia, dolor óseo ¹ , osteoporosis, fracturas, artritis
Poco frecuentes:	tendinitis
Raras	rotura de tendón
Frecuencia no conocida:	Dedo en gatillo
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	hemorragia vaginal
Poco frecuentes:	secreción vaginal, sequedad vulvovaginal, dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	fatiga (incluyendo astenia, malestar general)
Frecuentes:	edema periférico, dolor torácico
Poco frecuentes:	edema general, sequedad de mucosa, sed, pirexia
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	aumento de peso
Poco frecuentes:	pérdida de peso

¹Reacciones adversas notificadas solo en la indicación como tratamiento para el cáncer metastásico

Algunas reacciones adversas se han notificado con frecuencias marcadamente diferentes en la indicación de tratamiento adyuvante. Las siguientes tablas aportan información sobre las diferencias significativas en letrozol frente a la monoterapia con tamoxifeno y en el tratamiento secuencial letrozol-tamoxifeno:

Tabla 2. Monoterapia adyuvante con letrozol en comparación con la monoterapia con tamoxifeno: reacciones adversas con diferencias significativas

	Letrozol, incidencia		Tamoxifeno, incidencia	
	N=2448		N=2447	
	Durante el tratamiento (mediana 5 años)	Cualquier momento después de la aleatorización (mediana 8 años)	Durante el tratamiento (mediana 5 años)	Cualquier momento después de la aleatorización (mediana 8 años)
Fractura ósea	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporosis	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Episodios tromboembólicos	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarto de miocardio	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplasia	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

endometrial/cáncer de endometrio				
<p>Nota: “Durante el tratamiento” incluye 30 días desde la última dosis. “Cualquier momento” incluye el periodo de seguimiento después de completar o discontinuar el tratamiento en estudio. Las diferencias se basaron en razones de riesgo e intervalos de confianza del 95%.</p>				

Tabla 3. Tratamiento secuencial en comparación con la monoterapia con letrozol: reacciones adversas con diferencias significativas

	Monoterapia con letrozol	Letrozol->tamoxifeno	Tamoxifeno >letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 años	2 años-> 3 años	2 años-> 3 años
Fracturas óseas	10,0%	7,7%*	9,7%
Trastornos proliferativos del endometrio	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Sofocos	37,6%	41,7%**	43,9%**
Hemorragia vaginal	6,3%	9,6%**	12,7%**
<p>* Significativamente menor que con la monoterapia con letrozol ** Significativamente mayor que con la monoterapia con letrozol Nota: el período de notificación comprende el tratamiento o treinta días después de interrumpir el tratamiento.</p>			

Descripción de determinadas reacciones adversas

Reacciones adversas cardíacas

En la indicación como tratamiento adyuvante, además de los datos presentados en la Tabla 2, se han notificado las siguientes reacciones adversas con letrozol y tamoxifeno, respectivamente (con una mediana de duración del tratamiento de 60 meses más 30 días): angina que obliga a una operación quirúrgica (1,0% en comp. con 1,0%), insuficiencia cardíaca (1,1% en comp. con 0,6%), hipertensión (5,6% en comp. con 5,7%), accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (2,1% en comp. con 1,9%).

En la indicación como tratamiento adyuvante con letrozol (mediana de duración del tratamiento de 5 años) y con placebo (mediana de duración del tratamiento de 3 años), respectivamente: se refirieron casos de angina que obligó a una operación quirúrgica (0,8% en comp. con 0,6%), angina de nueva aparición o empeoramiento de una angina previa (1,4% en comp. con 1,0%), infarto de miocardio (1,0% en comp. con 0,7%), episodio tromboembólico* (0,9% en comp. con 0,3%), accidente cerebrovascular /accidente isquémico transitorio* (1,5% en comp. con 0,8%).

Los eventos marcados con un asterisco (*) mostraban una diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos de tratamiento.

Reacciones adversas óseas

Para consultar los datos de seguridad ósea en la indicación como tratamiento adyuvante, véase la Tabla 2.

En la indicación como tratamiento adyuvante de continuación, significativamente más pacientes tratados con letrozol sufrieron fracturas u osteoporosis (fracturas, el 10,4%, y osteoporosis, el 12,2%) que los del grupo del placebo (el 5,8% y el 6,4%, respectivamente). La mediana de duración del tratamiento fue de cinco años con el letrozol en comparación con los tres años con el placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación

beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis con letrozol.

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis de este medicamento; el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia endocrina. Antagonista de hormonas y agentes relacionados: inhibidor de la aromatasa. **Código ATC:** L02B G04

Efectos farmacodinámicos

En la terapia endocrina, la eliminación de los estimulantes del crecimiento mediados por los estrógenos es un requisito previo de la respuesta tumoral en casos en los que el crecimiento del tejido tumoral dependa de la presencia de estrógenos y se utilice una terapia endocrina.

En las mujeres posmenopáusicas, los estrógenos derivan principalmente de la acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos suprarrenales —principalmente androstenediona y testosterona— a estrona y estradiol. Por tanto, la supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y el propio tejido tumoral puede obtenerse inhibiendo específicamente la enzima aromatasa.

El letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe la enzima aromatasa uniéndose de forma competitiva al grupo hemo del citocromo P450 de la aromatasa, causando una reducción de la biosíntesis de estrógeno en todos los tejidos donde está presente.

En las mujeres posmenopáusicas sanas, las dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol suprimen la estrona y el estradiol séricos en un 75%, un 78% y un 78% desde la situación basal, respectivamente. La supresión máxima se alcanza entre las 48 y las 72 horas.

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, las dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg suprimieron las concentraciones plasmáticas de estradiol, estrona y sulfato de estrona entre un 75% y un 95% desde la situación basal en todas las pacientes tratadas. Con dosis de 0,5 mg y superiores, muchos de los valores de estrona y sulfato de estrona se encontraban por debajo del límite de detección en los análisis, lo que indica que se obtiene una supresión superior del estrógeno con estas dosis. La supresión del estrógeno se mantuvo durante todo el tratamiento en todas estas pacientes.

Letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la aromatasa. No se ha observado ninguna afectación de la esteroidogénesis suprarrenal. No se han observado alteraciones clínicamente significativas en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH ni en la actividad plasmática de la renina entre las mujeres posmenopáusicas tratadas con una dosis diaria de letrozol de 0,1 mg a 5 mg. Las pruebas de estimulación con ACTH realizadas tras 6 y 12 semanas de tratamiento con dosis diarias de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg y 5 mg no indicaron ninguna disminución de la producción de aldosterona o cortisol. Por tanto, no es necesario administrar aportes complementarios de glucocorticoides y mineralocorticoides.

No se observaron alteraciones en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) entre las mujeres posmenopáusicas sanas tras dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol ni en las concentraciones plasmáticas de androstenediona entre las pacientes posmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg, lo que indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no

deriva en la acumulación de precursores androgénicos. Las concentraciones plasmáticas de LH y FSH y la función tiroidea valorada mediante la absorción de TSH, T4 y T3 no se vieron afectadas por el letrozol.

Tratamiento adyuvante

Ensayo BIG 1-98

El ensayo BIG 1-98 fue un estudio multicéntrico, doble ciego el que se aleatorizaron más de 8000 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo a uno de los siguientes tratamientos:

- A. Tamoxifeno durante 5 años
- B. Letrozol durante 5 años
- C. Tamoxifeno durante 2 años seguido de letrozol durante 3 años
- D. Letrozol durante 2 años seguido de tamoxifeno durante 3 años

El criterio principal de valoración fue la supervivencia sin enfermedad (SSE), los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron el tiempo hasta la aparición de metástasis (THAM), la supervivencia global (SG), la supervivencia sin metástasis (SSM), la supervivencia sin enfermedad generalizada (SSEG), el cáncer de mama contralateral invasivo y el tiempo hasta la recurrencia del cáncer de mama.

Resultados de eficacia con una mediana de seguimiento de 26 y 60 meses

Los datos de la Tabla 4 reflejan los resultados del Análisis Central Principal (ACP) basado en los datos de los grupos de monoterapia (A y B) y de los dos grupos de cambio de tratamiento (C y D) con una mediana de duración del tratamiento de 24 meses y una mediana de seguimiento de 26 meses y con una mediana de duración del tratamiento de 32 meses y una mediana de seguimiento de 60 meses.

Las tasas de SSE a los 5 años fueron del 84% con letrozol y del 81,4% con tamoxifeno.

Tabla 4. Análisis Central Principal: supervivencia sin enfermedad y supervivencia global, con una mediana de seguimiento de 26 meses y una mediana de seguimiento de 60 meses (población por IDT)

	Análisis Central Principal					
	Mediana de seguimiento de 26 meses			Mediana de seguimiento de 60 meses		
	Letrozol	Tamoxifeno	HR ¹	Letrozol	Tamoxifeno	HR ¹
	N = 4003	N = 4007	(IC del 95%) P	N = 4003	N = 4007	(IC del 95%) P
Supervivencia libre de enfermedad (primaria): eventos (definición por protocolo ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Supervivencia global (secundario) Número de muertes	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR: cociente de riesgos instantáneos, IC: intervalo de confianza

¹Prueba del orden logarítmico, estratificada por opción de aleatorización y empleo de quimioterapia (sí/no)

²Acontecimientos de SSE: recurrencia locorregional, metástasis, cáncer de mama contralateral invasivo, segunda neoplasia maligna primaria (extramamaria), muerte por cualquier causa sin un episodio previo de cáncer.

Resultados con una mediana de seguimiento de 96 meses (únicamente en los grupos de monoterapia)

En la Tabla 5 se presenta el Análisis de los Grupos de Monoterapia (AGM), actualización a largo plazo de la eficacia de la monoterapia con letrozol en comparación con la monoterapia con tamoxifeno (mediana de duración del tratamiento adyuvante: 5 años).

Tabla 5. Análisis de los grupos de monoterapia: supervivencia sin enfermedad y supervivencia global con una mediana de seguimiento de 96 meses (población por IDT)

	Letrozol N = 2463	Tamoxifeno N = 2459	Cociente de riesgos instantáneos¹ (IC del 95%)	Valor de P
Acontecimientos de supervivencia sin enfermedad (primario) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tiempo hasta la metástasis (secundario)	301	342	0,86 (0,74, 1,00)	0,06
Supervivencia global (secundario): muertes	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Análisis censurado de la SSE ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Análisis censurado de la SG ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

¹ Prueba del orden logarítmico, estratificada por opción de aleatorización y empleo de quimioterapia (sí/no)

²Acontecimientos de SSE: recurrencia locorregional, metástasis, cáncer de mama contralateral invasivo, segunda neoplasia primaria (extramamaria), muerte por cualquier causa sin un episodio previo de cáncer

³Observaciones en el grupo del tamoxifeno incompletas en el momento de cambiar de forma selectiva el tratamiento a letrozol

Análisis de los Tratamientos Secuenciales (ATS)

El análisis de los tratamientos secuenciales (ATS) trata la segunda cuestión principal del BIG 1-98, concretamente si la secuenciación del tamoxifeno y el letrozol sería superior a la monoterapia. No se observaron diferencias significativas en la SSE, la SG, la SSEG o la SSM desde el cambio de tratamiento con respecto a la monoterapia (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de los tratamientos secuenciales de la supervivencia sin enfermedad con letrozol como fármaco endocrino inicial (ATS de la población con cambio de tratamiento)

	N	Número de acontecimiento s¹	Cociente de riesgos instantáneos²	(Intervalo de confianza del 97,5%)	Valor de P en el modelo de Cox
[Letrozol →]Tamoxifeno	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

Definición por protocolo, incluyendo segundas neoplasias malignas primarias extramamarias, tras el cambio de tratamiento y transcurridos dos años

²Ajustado por uso de quimioterapia

No se observaron diferencias significativas en la SSE, la SG, la SSEG o la SSM en ninguna de las comparaciones por pares de los ATS desde la aleatorización (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los Tratamientos Secuenciales desde la aleatorización (ATS-A) de la supervivencia sin enfermedad (población por IDT de los ATS-A)

	Letrozol →Tamoxifeno	Letrozol
Número de pacientes	1540	1546
Número de pacientes con acontecimientos de SSE (definición por protocolo)	330	319
Cociente de riesgos instantáneos ¹ (HR, IC del 99%)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrozol →Tamoxifeno	Tamoxifeno²
Número de pacientes	1540	1548
Número de pacientes con acontecimientos de SSE (definición por protocolo)	330	353
Cociente de riesgos instantáneos ¹ (HR, IC del 99%)	0,92 (0,75, 1,12)	
¹ Ajustado por uso de quimioterapia (sí/no)		
² Un total de 626 (el 40%) pacientes cambiaron de forma selectiva al letrozol tras desenmascarar el grupo del tamoxifeno en 2005		

Ensayo D2407

El ensayo D2407 es un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico y de seguridad tras la autorización diseñado para comparar los efectos del tratamiento adyuvante con letrozol y tamoxifeno en la densidad mineral ósea (DMO) y los lipidogramas séricos. Se aleatorizó a un total de 262 pacientes a recibir bien letrozol durante 5 años o bien tamoxifeno durante 2 años seguido de letrozol durante 3 años.

A los 24 meses se observó una diferencia estadísticamente significativa en el criterio principal de valoración; en la DMO de la columna lumbar (L2-L4) se detectó una mediana de reducción del 4,1% con el letrozol en comparación con una mediana de aumento del 0,3% con el tamoxifeno.

Ninguna paciente con una DMO normal en la situación basal sufrió osteoporosis durante 2 años de tratamiento y solo una paciente con osteopenia en la situación basal (puntuación T de -1,9) manifestó osteoporosis durante el período de tratamiento (valoración por revisión central).

Los resultados de la DMO en toda la cadera fueron similares a los que arrojó la columna lumbar, pero menos pronunciados.

No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos en la tasa de fracturas, del 15% en el grupo del letrozol y del 17% en el grupo del tamoxifeno.

Las concentraciones de colesterol total medianas del grupo del tamoxifeno se redujeron en un 16% tras seis meses en comparación con la situación basal, y esta reducción se mantuvo en las visitas posteriores hasta los 24 meses. En el grupo del letrozol, las concentraciones totales de colesterol se mantuvieron relativamente estables con el transcurso del tiempo, otorgando una diferencia estadísticamente significativa a favor del tamoxifeno en cada momento de evaluación.

Tratamiento adyuvante de continuación (MA-17)

En un estudio multicéntrico, con doble ciego, aleatorizado y comparado con un placebo (MA-17), más de 5100 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario con receptor positivo o desconocido que

habían finalizado un tratamiento adyuvante con tamoxifeno (de 4,5 a 6 años) fueron aleatorizadas para recibir letrozol o un placebo durante 5 años.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia sin enfermedad, definida como el intervalo transcurrido entre la aleatorización y el acontecimiento que aparezca antes: recurrencia locorregional, metástasis o cáncer de mama contralateral.

El primer análisis preliminar planificado con una mediana de seguimiento de aproximadamente 28 meses (el 25% de las pacientes se sometieron a un seguimiento durante al menos 38 meses) demostró que el letrozol reducía significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 42% en comparación con el placebo (HR de 0,58, IC del 95% entre 0,45 y 0,76; $P = 0,00003$). Se observó este beneficio a favor del letrozol independientemente del estado ganglionar. No se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global: (51 muertes con letrozol, 62 con el placebo; HR de 0,82, IC del 95% entre 0,56 y 1,19).

En consecuencia, tras el primer análisis preliminar se desenmascaró el estudio y se continuó con un diseño abierto, y se permitió que las pacientes del grupo del placebo cambiasen a letrozol durante un máximo de cinco años. Más del 60% de las pacientes aptas para el estudio (sin enfermedad en el momento del desenmascaramiento) optaron por cambiar a letrozol. En el análisis final se incluyeron 1551 mujeres que cambiaron del placebo al letrozol en una mediana de tiempo de 31 meses (intervalo comprendido entre los 12 y los 106 meses) tras la finalización del tratamiento adyuvante con tamoxifeno. La mediana de la duración del tratamiento con letrozol tras el cambio fue de 40 meses.

El análisis final efectuado con una mediana de seguimiento de 62 meses confirmó la reducción significativa en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama con el letrozol.

Tabla 8. Supervivencia sin enfermedad y supervivencia global (población por IDT modificada)

	Mediana de seguimiento de 28 meses			Mediana de seguimiento de 62 meses ¹		
	Letrozol <i>N</i> = 2582	Placebo <i>N</i> = 2586	HR (IC del 95%) ²	Letrozol <i>N</i> = 2582	Placebo <i>N</i> = 2586	HR (IC del 95%) ²
			Valor de <i>P</i>			Valor de <i>P</i>
Supervivencia sin enfermedad³						
Acontecimientos	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
Tasa de SSE a los 4 años	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Supervivencia sin enfermedad, incluidas las muertes por cualquier causa						
Acontecimientos	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
Tasa de SSE a los 5 años	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metástasis						
Acontecimientos	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Supervivencia global						
Muertes	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Muertes ⁴				236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR: cociente de riesgos instantáneos, IC: intervalo de confianza

¹Cuando se desenmascaró el estudio en 2003, 1551 pacientes del grupo aleatorizado al placebo (el 60% de las pacientes aptas para cambiar de tratamiento, es decir, con supervivencia sin enfermedad) cambiaron a letrozol en una mediana de tiempo de 31 meses tras la aleatorización. Los análisis que se presentan aquí no tienen en cuenta el cambio de tratamiento selectivo.

²Estratificado por estado de los receptores, estado ganglionar y quimioterapia adyuvante previa.

³Definición por protocolo de los acontecimientos de supervivencia sin enfermedad: recurrencia locorregional, metástasis o cáncer de mama contralateral.

⁴Análisis exploratorio, censura de los tiempos de seguimiento en la fecha de cambio (si se produjo) en el grupo del placebo.

⁵Mediana de seguimiento de 62 meses

⁶Mediana de seguimiento hasta el cambio (si se produjo) de 37 meses.

En el subestudio óseo del MA-17, en el que se administraron calcio y vitamina D de forma concomitante, se produjeron reducciones mayores de la DMO con respecto a la situación basal con el tratamiento con letrozol en comparación con el tratamiento con el placebo. La única diferencia estadísticamente significativa tuvo lugar a los 2 años y se observó en la DMO de toda la cadera (mediana de la reducción con letrozol del 3,8% en comparación con una mediana de reducción con el placebo del 2,0%).

En el subestudio de lípidos del MA-17 no se observaron diferencias significativas entre el letrozol y el placebo en cuanto al colesterol total ni en ninguna otra fracción lipídica.

En el subestudio de calidad de vida actualizado no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en la puntuación resumida del componente físico ni en la puntuación resumida del componente mental, ni tampoco en la puntuación de ningún elemento de la escala SF-36. En la escala MENQOL, significativamente más mujeres del grupo del letrozol que del grupo del placebo manifestaron más molestias (generalmente en el primer año de tratamiento) por estos síntomas que derivaban de la privación de estrógenos: sofocos y sequedad vaginal. El síntoma que presentó más molestias para la mayoría de las pacientes de ambos grupos de tratamiento fue el dolor muscular, con una diferencia estadísticamente significativa a favor del placebo.

Tratamiento neoadyuvante

Se efectuó un ensayo con doble ciego (P024) en 337 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama que fueron aleatorizadas a recibir bien 2,5 mg de letrozol durante 4 meses o bien tamoxifeno durante 4 meses. En la situación basal todas las pacientes sufrían tumores en estadios T2-T4c, N0-2, M0 y RE y/o con RPG positivo y ninguna de ellas habría sido apta para someterse a una operación quirúrgica conservadora de la mama. En función de la valoración clínica, se observó un 55% de respuestas objetivas en el grupo del letrozol en comparación con el 36% en el grupo del tamoxifeno ($P < 0,001$). Este dato se confirmó de forma sistemática mediante ecografía (un 35% con letrozol en comp. con un 25% con tamoxifeno, $P = 0,04$) y mamografía (un 34% con letrozol en comp. con un 16% con tamoxifeno, $P < 0,001$). En total, el 45% de las pacientes del grupo del letrozol en comparación con el 35% de las pacientes del grupo del tamoxifeno ($P = 0,02$) se sometieron a un tratamiento conservador de la mama. Durante el período de tratamiento preoperatorio de 4 meses, el 12% de las pacientes tratadas con letrozol y el 17% de las pacientes tratadas con tamoxifeno presentaron progresión de la enfermedad en la valoración clínica.

Tratamiento de primera línea

Se realizó un ensayo comparativo con doble ciego en el que se comparó la administración de 2,5 mg de letrozol con 20 mg de tamoxifeno como tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. En 907 mujeres, el letrozol fue superior al tamoxifeno en el tiempo hasta la

progresión (criterio principal de valoración) y en la respuesta objetiva global, en el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y en el beneficio clínico.

Los resultados se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9. Resultados con 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 del 95% de la mediana)	(entre 8,9 y 11,6 meses)	(entre 5,4 y 6,3 meses)
	Cociente de riesgos instantáneos (HR)	0,72	
	(IC del 95% del HR)	(0,62, 0,83)	
		$P < 0,0001$	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	RC+RP	145 (32%)	95 (21%)
	(IC del 95% de la tasa)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Cociente de posibilidades (OR)	1,78	
	(IC del 95% del cociente de posibilidades)	(1,32, 2,40)	
		$P = 0,0002$	

El tiempo hasta la progresión fue significativamente mayor y la tasa de respuesta significativamente superior con el letrozol, independientemente de si se había administrado un tratamiento antiestrogénico adyuvante o no. El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado con el letrozol, independientemente del lugar predominante del cáncer. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 12,1 meses con el letrozol y de 6,4 meses con el tamoxifeno en pacientes con enfermedad en los tejidos blandos únicamente, y de 8,3 meses con el letrozol y de 4,6 meses con el tamoxifeno en pacientes con metástasis viscerales.

El diseño del estudio permitió a las pacientes cambiar al otro tratamiento tras la progresión o retirarse del estudio. Aproximadamente el 50% de las pacientes cambiaron al grupo de tratamiento opuesto, y el cambio cruzado se finalizó prácticamente por completo a los 36 meses. La mediana de tiempo hasta el cambio fue de 17 meses (de letrozol a tamoxifeno) y de 13 meses (de tamoxifeno a letrozol).

El tratamiento con letrozol como tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado derivó en una supervivencia global mediana de 34 meses en comparación con los 30 meses con el tamoxifeno (prueba de orden logarítmico, $P = 0,53$, no significativa). La ausencia de ventajas con el letrozol en la supervivencia global podría explicarse por el diseño cruzado del estudio.

Tratamiento de segunda línea

Se efectuaron dos ensayos clínicos controlados en los que se compararon dos dosis de letrozol (de 0,5 mg y 2,5 mg) con acetato de sodio y con aminoglutetimida, respectivamente, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y tratadas previamente con fármacos antiestrogénicos.

El tiempo hasta la progresión no se mostró significativamente diferente entre la dosis de 2,5 mg de letrozol y el acetato de megestrol ($P = 0,07$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la dosis de 2,5 mg de letrozol en comparación con el acetato de megestrol en la tasa de respuesta tumoral objetiva global (del 24% en comp. con el 16%, $P = 0,04$) y en el tiempo hasta el fracaso del tratamiento ($P = 0,04$). La supervivencia global no se observó significativamente diferente entre los dos grupos ($P = 0,2$).

En el segundo estudio, la tasa de respuesta no se mostró significativamente diferente entre la dosis de 2,5 mg de letrozol y la aminoglutetimida ($P = 0,06$). La dosis de 2,5 mg de letrozol se mostró significativamente superior a la aminoglutetimida en el tiempo hasta la progresión ($P = 0,008$), el tiempo hasta el fracaso del tratamiento ($P = 0,003$) y la supervivencia global ($P = 0,002$).

Cáncer de mama en los hombres

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El letrozol se absorbe rápida y completamente en el tubo digestivo (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). Los alimentos reducen ligeramente la velocidad de absorción (mediana del $t_{máx}$: una hora en ayunas en comparación con dos horas con alimentos, y $C_{máx}$ media: $129 \pm 20,3$ nmol/l en ayunas en comparación con $98,7 \pm 18,6$ nmol/l con la comida), pero no alteran el grado de absorción (ABC). El efecto mínimo en la tasa de absorción no se considera de importancia clínica y, por lo tanto, el letrozol puede administrarse independientemente de las comidas.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas del letrozol es de aproximadamente el 60%, principalmente a la albúmina (el 55%). La concentración de letrozol en los eritrocitos es de aproximadamente el 80% de la concentración plasmática. Tras la administración de 2,5 mg de letrozol radiomarcado con ^{14}C , aproximadamente el 82% de la radioactividad plasmática se correspondía con el compuesto inalterado. Por lo tanto, la exposición general a los metabolitos es baja. El letrozol se distribuye rápida y ampliamente por los tejidos. Su volumen de distribución aparente en equilibrio dinámico es de aproximadamente $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformación

El aclaramiento metabólico en un metabolito carbinol inactivo constituye la vía de eliminación principal del letrozol ($CL_m = 2,1$ l/h), pero es relativamente lento cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Se halló que las isoenzimas del citocromo P450 3A4 y 2A6 tenían la capacidad de convertir el letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos secundarios no identificados y la excreción renal y fecal directa desempeñan apenas una función mínima en la eliminación global del letrozol. Durante las dos semanas siguientes a la administración de 2,5 mg de letrozol radiomarcado con ^{14}C a voluntarias posmenopáusicas sanas, el $88,2\% \pm 7,6\%$ de la radioactividad se recuperó en la orina, y el $3,8\% \pm 0,9\%$ en las heces. Al menos el 75% de la radioactividad recuperada en la orina hasta las 216 horas ($84,7\% \pm 7,8\%$ de la dosis) se atribuyó al glucurónido del metabolito carbinol, aproximadamente el 9% a dos metabolitos no identificados y el 6% al letrozol inalterado.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal aparente en el plasma es de unos 2 a 4 días. Tras la administración diaria de 2,5 mg se alcanza el equilibrio dinámico en un período de 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en equilibrio dinámico son aproximadamente siete veces superiores a las concentraciones medidas tras una dosis única de 2,5 mg, mientras que son de 1,5 a 2 veces superiores a los valores en equilibrio dinámico previstos según las concentraciones medidas tras una dosis única, lo que indica una ligera alinealidad en la farmacocinética del letrozol tras la administración diaria de 2,5 mg. Dado que las concentraciones en equilibrio dinámico se mantuvieron con el transcurso del tiempo, puede concluirse que no se produce ninguna acumulación continua de letrozol.

Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de letrozol fue proporcional a la dosis después de administración de dosis únicas orales de hasta 10 mg (rango de dosis: 0,01 a 30 mg) y después de dosis diarias de hasta 1,0 mg (rango de dosis: 0,1 a 5 mg). Después de una dosis única oral de 30 mg, hubo un ligero aumento proporcional a la dosis en el valor del AUC. Es probable que la sobre-proporcionalidad de la dosis sea el resultado de una saturación de los procesos de eliminación metabólica. Se alcanzaron niveles estables después de 1 a 2 meses con todos los regímenes de dosificación analizados (0,1-5,0 mg diarios).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La edad no ejerce ningún efecto en la farmacocinética del letrozol.

Insuficiencia renal

En un estudio en el que participaron 19 voluntarias con diversos grados de disfunción renal (aclaramiento de creatinina en 24 horas de 9 a 116 ml/min) no se observó ningún efecto en la farmacocinética del letrozol tras una dosis única de 2,5 mg.

Además del estudio anterior que evaluaba la influencia de la insuficiencia renal sobre letrozol, se realizó un análisis de covariables con los datos de dos estudios pivotaes (estudio AR/BC2 y estudio AR/BC3). El aclaramiento de creatinina calculado (CLcr) [Rango del estudio AR/BC2: 19 a 187 mL/min; rango del estudio AR/BC3: 10 a 180 mL/min] no mostró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles valle de letrozol en plasma en el estado estacionario (C_{mín}). Asimismo, los datos del estudio AR/BC2 y del estudio AR/BC3 en cáncer de mama metastásico en segunda línea no mostraron evidencia de un efecto adverso de letrozol sobre el CLcr o un deterioro de la función renal.

Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (CLcr \geq 10 mL/min). Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 10 mL/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio similar en el que participaron sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática, los valores medios del ABC de las voluntarias con insuficiencia hepática moderada (grado B de Child-Pugh) fueron un 37% mayores que los observados en voluntarias sanas, pero seguían manteniéndose dentro del intervalo observado en sujetos sin ningún deterioro de la función hepática. En un estudio en el que se comparó la farmacocinética del letrozol tras una dosis oral única en ocho sujetos varones con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (grado C de Child-Pugh) con la de voluntarios sanos (N = 8), el ABC aumentó en un 95% y el t_{1/2} aumentó en un 187%. Por lo tanto, Letrozol Cadiasun debe administrarse con precaución a las pacientes con insuficiencia hepática grave y después de ponderar los riesgos y beneficios en este tipo de pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En varios estudios preclínicos de seguridad efectuados con las especies animales habituales no se detectaron signos de toxicidad generalizada o en el órgano de actuación.

Se observó un grado escaso de toxicidad aguda del letrozol en roedores expuestos a una dosis de hasta 2000 mg/kg. En los perros, letrozol causó signos de toxicidad moderada con la dosis de 100 mg/kg.

En los estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros de hasta 12 meses de duración, los signos principales observados pueden ser atribuidos a la acción farmacológica del compuesto. La concentración sin reacciones adversas fue de 0,3 mg en ambas especies.

La administración oral de letrozol a ratas hembra resultó en una disminución de los apareamientos y de los cocientes de embarazo y aumentos de las pérdidas previas a la implantación.

Los análisis *in vitro* e *in vivo* del potencial mutágeno del letrozol no revelaron ningún signo de genotoxicidad.

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas no se detectaron tumores asociados al tratamiento en ratas macho. En las ratas hembras se observó una incidencia reducida de tumores mamarios benignos y malignos con todas las dosis de letrozol.

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas en ratones, no se observó ningún tumor relacionado con el tratamiento en los ratones macho. En los ratones hembra, se observó un aumento generalmente relacionado con la dosis de la incidencia de tumores benignos de células de la teca granulosa ovárica con todas las dosis de letrozol analizadas. Se consideró que estos tumores están relacionados con la inhibición farmacológica de la síntesis de estrógenos y pueden ser debidos al aumento de LH que resulta de un descenso de los estrógenos circulantes.

Letrozol presentó embriotoxicidad y fetotoxicidad en ratas y conejas embarazadas tras la administración de dosis orales con importancia clínica. En ratas que tenían fetos vivos, se observó un aumento de la incidencia de malformaciones fetales que abarcaron cabeza abovedada y fusión de las vértebras cervicales y centrales. No se observó ningún aumento de la incidencia de malformaciones fetales en los conejos. Se desconoce si esto se debió a una consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) o un efecto directo del fármaco (ver secciones 4.3 y 4.6).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (E460)

Almidón pregelatinizado de maíz

Carboximetilalmidón sódico de patata

Dióxido de silicio coloidal (E552)

Estearato magnésico (E572)

Opadry amarillo (03B620003)

- Hidroxipropilmetilcelulosa (E464)
- Polietilenglicol
- Dióxido de titanio (E171)
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Óxido de hierro rojo (E172)
- Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster con lámina de PVC/aluminio de 10 comprimidos.
Envase de 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cadiusun Pharma GmbH
Lendersweg 27,
47877 Willich
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77900

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN: 20/09/2013

RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN 02/03/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2021