ejemplo: eventos tromboembólicos periféricos, tromboflebitis, trombosis de la vena porta, y tromboembolismo de pulmón. Dentro de los eventos cardiovasculares: angina, infarto de miocardio y enfermedad coronaria. Eventos cerebro vasculares: accidente isquémico transitorio, accidente cerebro vascular trombótico o hemorrágico y hemiparesia.

Cáncer de mama – Segunda línea

En ensayos clínicos controlados letrozol fue generalmente bien tolerado. El porcentaje de discontinuación, por otras razones no relacionadas a la progresión tumoral, fue del 2,7% (5/188) para el grupo de pacientes tratadas con letrozol 0,5 mg; 2,3% (4/174) para la rama de letrozol 2,5 mg y del 7,9% para las pacientes que fueron tratadas con acetato de megestrol (15/190). Asimismo, se reportaron con menor frecuencia eventos tromboembólicos con ambas dosis de letrozol, con respecto a la rama de acetato de megestrol (0.6% vs. 4.7%). También, hubo una menor frecuencia de sangrado vaginal en la rama de letrozol (0,3%) vs. el acetato de megestrol (3,2%). En el estudio comparativo de letrozol vs. aminoglutetimida, la discontinuación del tratamiento por motivos relacionados a la droga ocurrieron en el 3,1% de los pacientes en la rama de letrozol 0,5 mg (6/193); 3,8% letrozol 2,5 mg (7/185) y 3,9% de los pacientes con aminoglutetimida (7/178).

La comparación de la incidencia de eventos adversos no relevó diferencias significativas entre los grupos de alta y baja dosis de letrozol.

La mayoría de los eventos adversos observados en todos los grupos de tratamiento fueron de leves a moderados en severidad y no fue posible diferenciar entre las reacciones adversas secundarias al tratamiento y las secundarias a la enfermedad de base (cáncer de mama metastásico) los efectos de la deprivación estrogénica o enfermedades intercurrentes.

Efecto adverso	Letrozol 2,5 mg	Letrozol 0,5 mg	A. Megestrol 160 mg	A. Glutetimida 500 mg
	N=359 (%)	N=380 (%)	N=189 (%)	N=178 (%)
Sistémicos				
Fatiga	8	6	11	3
Dolor de pecho	6	3	7	3
Edemas periféricos[1]	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				
Infección viral	6	5	6	3
Anormalidades de laboratorio				
Hipercolesterolemia[2]	3	3	0	6
Sistema músculo esquelético				
M. esquelético	21	22	30	14
Artralgias	8	8	8	3
Sistema Nervioso				
Cefalea	9	12	9	7
Somnolencia	3	2	2	9
Vértigo	3	5	7	3
Sistema Respiratorio				
Disnea	7	9	16	5
Tos	6	5	7	5
Piel y faneras				
Bochornos	6	5	4	3
Rash[3]	5	4	3	12
Prurito	1	2	5	3

[1] Incluye: edemas periféricos, edema en miembros inferiores, edema.
[2] Incluye: dolor músculo esquelético, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en brazo, dolor en pierna.
[3] Incluye: rash, rash eritematoso, rash maculopapular, rash psoriasiforme, rash vesicular.

Se reportaron otros eventos adversos con una frecuencia menor (<5%) en por lo menos 3 pacientes que fueron tratadas con letrozol: hipercalcemia, fracturas, depresión, ansiedad, derrame pleural, alopecia, diaforesis y vértigo.

Cáncer de mama - Primera y Segunda línea

Otros eventos reportados, resultado del análisis combinado de los ensayos clínicos de primera y segunda línea, y de la experiencia en fase IV fueron: cataratas, irritación ocular, palpitaciones, falla cardiaca, taquicardia, disestesia (incluso hipoestesia/parestesias), trombosis arterial, deterioro de la memoria, irritabilidad, nerviosismo, urticaria, polaquiuria, leucopenia, estomatitis, dolor por cáncer, pirexia, flujo vaginal, aumento en el apetito, sequedad de piel y mucosas (incluso xerostomía) y alteraciones en el gusto y sed.

Experiencia en fase IV

Se han reportado episodios de visión borrosa, aumento de las enzimas hepáticas, angioedema y reacciones anafilácticas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado casos aislados de sobredosis con letrozol. La máxima dosis única ingerida fue de 62,5 mg (25 comprimidos). No se reportaron, en este caso, eventos adversos serios. No se pueden hacer recomendaciones, habida cuenta de la poca disponibilidad de datos. Sin embargo, si el paciente se encuentra despierto, se puede inducir la emesis. También resulta apropiada, la estricta vigilancia del paciente, como medida de soporte. En estudios de dosis única, la máxima dosis utilizada fue de 30 mg, la que fue bien tolerada, mientras que en estudios de múltiples dosis, ésta fue de 10 mg, la cual también fue bien tolerada.

Se reportó letalidad en ratones y ratas luego de dosis únicas, iguales o superiores a 2.000 mg/kg (cerca de 4.000 a 8.000 veces la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m²). La muerte estuvo asociada a una disminución de la actividad motora, ataxia y disnea.

Se reportó letalidad en gatos luego de una sola dosis de 10 mg/kg IV (cerca de 50 veces la dosis máxima diaria recomendada en los humanos basándose en mg/m²). La muerte en estos casos fue precedida por hipotensión y arritmias.

En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el centro de intoxicaciones más cercano.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la luz y la humedad.

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 55604.

Manufacturado en Craveri S.A.I.C, T. Vilardebó 2839/45/55/65, C. A. de Buenos Aires, Argentina.
Acondicionado por Bioprofarma Bagó S.A., Terrada 1270 (C1416ARD), C. A. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Paraguay: Importado por Lab. Bagó de Paraguay S.A. Av. España 1525 c/Tte. Delgado, Asunción, Paraguay. D.T. Carolina Delgado - Reg. Prof N° 4599. Distribuido por Intercom Farmacéutica del Paraguay S.A., Tte. Rómulo Ríos c/Perú, Asunción, Paraguay. Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece de intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento

Ecuador: Uso exclusivo del médico especialista. Producto de uso delicado, administrese por prescripción y bajo vigilancia médica. Importado y distribuido por Laboratorios Bagó del Ecuador S.A., Quito, Ecuador.

Laboratorios Bagó S.A.

Código: 049-PR370-18
Fecha de última revisión: Marzo 2018

Idelara®
Letrozol
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta médica

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol	**2,5 mg**
Lactosa monohidrato	47 mg
Almidón de maíz	35 mg
Almidón glicolato sódico	8 mg
Dióxido de silicio coloidal	1 mg
Celulosa microcristalina PH 200	5 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Talco	0,5 mg
Opadry II	2,97 mg
Colorante FD&C Rojo N°40 Laca	0,03 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrógeno, antineoplásico.

INDICACIONES

Idelara® está indicado en la terapia adyuvante en mujeres posmenopáusicas en tratamiento del cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos.
Idelara® está indicado en la extensión de la terapia adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama precoz, que recibieron tratamiento con tamoxifeno durante 5 años.
Idelara® está indicado en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos.
Idelara® está indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas (menopausia natural o inducida) con progresión de la enfermedad luego de terapia antiestrogénica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Letrozol inhibe a la enzima aromatasa por la unión competitiva con el grupo hemo del citococromo P450, dando como resultado una disminución de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos. El tratamiento con letrozol disminuye en forma significativa los valores séricos de estrona, estradiol y sulfato de estrona, sin afectar en forma significativa la síntesis de corticoides adrenales, de aldosterona y de hormonas tiroideas.

El crecimiento de algunos cánceres de mama es estimulado o mantenido por los estrógenos. El tratamiento del cáncer de mama podría tener respuesta a las hormonas, por ejemplo, si los receptores hormonales de estrógenos y/o progestágenos son positivos o desconocidos, lo que incluye una gran variedad de maniobras terapéuticas con la finalidad de disminuir los valores de estrógenos (ooforectomía, adrenalectomía, hipofisectomía) o por medio de la inhibición de los efectos de los estrógenos, por medio de agentes antiestrogénicos o progestacionales.

Estas intervenciones llevan a la disminución de la masa tumoral o a retrasar la progresión del tumor en algunas mujeres.

En las mujeres posmenopáusicas, los estrógenos derivan principalmente de la acción de la enzima aromatasa, la cual cataliza la conversión de andrógenos a estrona y estradiol en la glándula suprarrenal (androstenediona y testosterona, principalmente). La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el mismo tejido tumoral se puede lograr por la inhibición específica de la enzima aromatasa.

Letrozol es un inhibidor no esteroide competitivo de la aromatasa, inhibe la conversión de andrógenos a estrógenos. Tanto en modelos animales como humanos, letrozol ha sido tan efectivo como la ooforectomía en la disminución del peso uterino, el aumento de los valores de LH y la regresión de tumores que dependen de los estrógenos. En contraste con la ooforectomía, la terapia con letrozol no provoca aumento en los valores de FSH. Letrozol inhibe en forma específica la esteroideogénesis a nivel de las gonadas pero no tiene efecto significativo en la síntesis de mineralocorticoides ni glucocorticoides en la glándula suprarrenal.

Farmacocinética

Letrozol luego de su administración oral, se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal y la absorción no se encuentra afectada por la comida.

Letrozol tiene una débil unión a proteínas plasmáticas y un volumen de distribución de aproximadamente 1,9 l/kg.

Letrozol se metaboliza, lentamente, hacia metabolitos inactivos, como carbinol entre otros, los que son conjugados (glucuronización) siendo excretados por vía renal en la orina. Cerca del 90% del letrozol radiomarcado se recupera en orina. La vida media de eliminación terminal es cerca de 2 días y la concentración plasmática en estado de meseta luego de una dosis diaria de 2,5 mg se alcanzó entre 2 a 6 semanas.

Las concentraciones plasmáticas en este periodo, fueron entre 1,5 a 2 veces mayores que las previstas de acuerdo a las mediciones luego de una dosis única. Esto puede indicar, que la farmacocinética del letrozol no es lineal. Luego de la administración de 2,5 mg/día, los valores en el estado de meseta se mantuvieron por periodos prolongados, sin embargo, no se reportó acumulación de letrozol.

Metabolismo y excreción

Se metaboliza a carbinol (4,4´–metanol–bisbenzonitrilo) el cual es inactivo, siendo la excreción renal, del conjugado glucurónido de éste metabolito, la principal vía de eliminación del letrozol. De la sustancia recuperada en orina, al menos el 75% fue el glucurónido de carbinol, cerca del 9 % fueron dos metabolitos no identificados y un 6% del letrozol sin cambios.

Se realizaron estudios en microsomas humanos con actividad específica de la isoenzima CYP; CYP3A4 metabolizó el letrozol a un metabolito del carbinol mientras que la isoenzima CYP2A6 formó tanto ese metabolito como su análogo cetona. En microsomas hepáticos humanos, el letrozol inhibió fuertemente CYP2A6 y en forma moderada CYP2C19.

Poblaciones especiales

Pediátrica, geriátrica y raza

En estudios sobre poblaciones de adultos (rango ≥ de 35 años a > de 80 años) no se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos con el aumento de la edad. No fueron estudiadas las diferencias farmacocinéticas entre adultos y poblaciones pediátricas, como tampoco diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Insuficiencia renal

No se encontraron diferencias farmacocinéticas, en un estudio realizado en voluntarios con varios grados de función renal (aclaramiento de creatinina de 24 horas: 9 - 116 ml/min) luego de una dosis única de letrozol de 2,5 mg. Además, en otro ensayo clínico con 347 pacientes con cáncer de mama avanzado, en el cual cerca de la mitad de las pacientes recibieron una dosis de letrozol de 2,5 mg y la otra mitad una dosis de 0,5 mg, el deterioro de la función renal (calculado por el aclaramiento de creatinina: 20 - 50 ml/min), no afectó la concentración plasmática en la fase de meseta.

Insuficiencia hepática

En un ensayo con sujetos con disfunción hepática no metastásica (por ejemplo, cirrosis, Child - Pugh A o B), los valores medios del área bajo la curva (ABC), en voluntarios con una disfunción hepática moderada fueron 37% mayores con respecto a los sujetos normales, pero dentro del rango que fue observado en pacientes con función hepática normal.

En un estudio farmacocinético en pacientes con cirrosis y severo deterioro de la función hepática (clasificación de Child Pugh C, donde se incluyeron valores de bilirrubina entre 2 - 11 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) y ascitis severa) se reportó un aumento al doble en el ABC y una disminución del 47% en el aclaramiento sistémico. Con lo cual, pacientes con cáncer de mama y deterioro hepático severo estarán expuestas a mayores niveles de letrozol que las pacientes con función hepática normal con similares dosis de letrozol.

Farmacodinamia

En mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, la dosis de letrozol entre 0,1 a 5 mg/día, suprime las concentraciones plasmáticas de estradiol, estrona y sulfato de estrona entre un 75% a 95% con respecto a los valores basales, con un máximo en la supresión que se alcanza entre 2 a 3 días. La supresión está relacionada con la dosis. Con dosis ≥0,5 mg, se observó que algunas determinaciones de estrona y sulfato de estrona estuvieron por debajo de los valores de detección de los análisis. La supresión de los estrógenos se mantuvo a través del tratamiento en todos los pacientes tratados con dosis ≥0,5 mg.

Letrozol inhibe en forma específica la actividad de la aromatasa. No hay deterioro de la esteroideogénesis a nivel adrenal. No hay cambios clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11 - deoxicortisol, 17 - hidroxi - progesterona, ACTH o en la actividad plasmática del sistema renina, en pacientes posmenopáusicas tratadas con una dosis diaria de letrozol de 0,1 mg a 5 mg. El test de estimulación de ACTH, realizado entre 6 a 12 semanas de tratamiento con dosis de 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 y 5 mg, no demostró disminución en la producción de aldosterona o cortisol. Por tal motivo, no es necesaria la terapia de reemplazo con glucocorticoides o mineralocorticoides.

No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) en mujeres posmenopáusicas sanas luego de una dosis única de 0,1; 0,5 y 2,5 mg de letrozol o en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en mujeres posmenopáusicas tratadas con una dosis diaria entre 0,1 a 5 mg. Esto sugiere, que la inhibición de la síntesis de estrógenos, no provoca la acumulación de precursores androgénicos. Los valores plasmáticos de LH y FSH no fueron afectados por el letrozol, como tampoco la función tiroidea que fue evaluada por los niveles de TSH, T3 y T4.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultos y ancianos

La dosis recomendada de **Idelara®** es un comprimido diario de 2,5 mg. Se puede administrar en ayunas o con las comidas. En las pacientes con enfermedad avanzada, la terapia con **Idelara®** debería continuar hasta que la progresión de la enfermedad sea evidente.

No se sabe la duración óptima del tratamiento en las pacientes con tratamiento adyuvante extendido. En un ensayo clínico, la duración planeada del tratamiento fue de 5 años. Sin embargo, al tiempo del análisis, la duración media del tratamiento fue de 24 meses, y el 25% de las pacientes fueron tratadas por los menos durante tres años y menos del 1% recibieron la terapia planeada durante 5 años. La duración media del seguimiento fue de 28 meses.

El tratamiento debería ser discontinuado cuando el tumor progrese.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Deterioro renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro renal, si el aclaramiento de creatinina es ≥10 ml/min.

Deterioro hepático

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con deterioro de leve a moderado de la función hepática, aunque las concentraciones plasmáticas de letrozol se encuentren moderadamente aumentadas. Se debería disminuir la dosis de letrozol en un 50% en pacientes con cirrosis y disfunción hepática severa. La dosis recomendada de **Idelara®**, para estos pacientes, es de 2,5 mg día por medio. No se determinaron los efectos del deterioro hepático sobre la exposición de letrozol, en pacientes con cáncer y sin cirrosis con elevación de la bilirrubina.

CONTRAINDICACIONES

Idelara® está contraindicado en aquellas pacientes con hipersensibilidad al letrozol o a algunos de los excipientes de la formulación.

Está contraindicado también en mujeres premenopáusicas.

ADVERTENCIAS

Embarazo

Letrozol puede causar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. Estudios en ratas, con dosis ≥0,003

mg/kg (cerca de 1/100 la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m²) administrado durante el periodo de organogénesis, demostraron que letrozol es embriotóxico y fetotóxico, lo que está indicado por un aumento en la mortalidad intrauterina, un aumento en la resorción, aumento en la pérdida posimplante, disminución del número de fetos vivos y anomalías fetales, las que incluyen la ausencia o acortamiento de la papila renal, dilatación del uréter, edema y osificación incompleta de los huesos frontales del cráneo y metatarso.
Letrozol fue teratogénico en ratas. Estudios en estos animales, con una dosis de 0,03 mg/kg (cerca de 1/10 la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m²) causaron cabeza fetal abovedada y la fusión de vértebras cervicales.
Letrozol fue embriotóxico en una dosis ≥0,002 mg/kg y fetotóxico en dosis de 0,02 mg/kg, cuando se administró a conejas (cerca de 1/100.000 y 1/10.000 la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m², respectivamente). Las anomalías fetales fueron, entre otras, osificación incompleta del cráneo.
No se realizaron estudios en mujeres embarazadas.
Idelara® está indicado en mujeres posmenopáusicas. Si la paciente es expuesta a letrozol durante su embarazo, se le debería comunicar sobre el potencial riesgo para el feto, como así también el potencial riesgo de pérdida del embarazo. El médico tratante debe discutir la necesidad de una adecuada contracepción en aquellas mujeres con el potencial de embarazarse, donde se incluyen a las mujeres que están en la perimenopausia o que entraron recientemente en la menopausia, hasta que el estado de posmenopausia esté completamente establecido.

PRECAUCIONES

Se recomiendan medidas de precaución cuando las pacientes manejan automóviles u operan alguna maquinaria, habida cuenta que se han reportado con el uso de letrozol cuadros de fatiga y vértigo; así como cuadros de somnolencia, que fueron reportados en forma infrecuente.

Pruebas de laboratorio

No se evidenciaron efectos relacionados a la dosis de letrozol en las funciones químicas o hematológicas. Se reportó en algunas pacientes que recibieron 2,5 mg de letrozol, una moderada disminución en el recuento de linfocitos. Este hecho fue transitorio, en cerca de la mitad de las pacientes que fueron afectadas. Dos pacientes en tratamiento con letrozol desarrollaron trombocitopenia, aunque la relación con la droga en estudio no fue clara. Fue poco frecuente, que pacientes se retiraran de los estudios por anomalías en el laboratorio. El aumento en las transaminasas GOT, GPT y γGT con valores iguales o superiores a 5 veces el LSN y valores de bilirrubina ≥1,5 veces el LSN fueron asociados con enfermedad metastásica en el hígado. Cerca del 3% de las pacientes en estudios de investigación clínica que recibieron letrozol, tuvieron anormalidades en la bioquímica hepática, que no estuvieron relacionadas con metástasis. Estas anormalidades pueden estar relacionadas con la droga en estudio. En un estudio comparativo con acetato de megestrol, alrededor de un 8% de las pacientes que recibieron esta, tuvieron anormalidades hepáticas (bioquímicas); mientras que las pacientes que recibieron aminoglutetimida, el porcentaje fue del 10%. En ambos casos, estos cambios no estuvieron relacionados con enfermedad metastásica.
Estudios en adyuvancia, reportaron un aumento en los valores de colesterol total (no en situaciones de ayuno) en pacientes con valores basales de colesterol sérico dentro de los valores normales.
El porcentaje fue del 5,4% (173/3203) – valores de colesterol 1,5 veces por encima del LSN - en la rama de letrozol, siendo del 1,2% (40/3224) en la rama de tamoxifeno. Se utilizaron drogas hipocolesteromiante en el 18% de los pacientes en la rama de letrozol y en un 12% de la rama de tamoxifeno.

Efectos óseos

En un ensayo clínico extendido, los resultados preliminares (con una duración media de tratamiento de 20 meses) en el subgrupo de estudios óseos (con suplementos de Calcio de 500 mg y Vitamina D de 400 UI por día, donde no se permitieron bisfosfonatos) se demostró una disminución (a los 2 años) de la densidad ósea a nivel de la cadera, con respecto a los valores basales. Este porcentaje fue del 3% en la rama de letrozol y del 0,45% en la rama placebo (p=0.048). Cuando se analizaron los resultados en la columna lumbar, la disminución fue del 4,6% en la rama de letrozol y del 2,2% en la rama placebo (p=0.069).
Se sugiere el monitoreo de la densidad ósea.

Interacciones Medicamentosas

Los estudios de interacciones clínicas con cimetidina y warfarina, sugieren que la administración conjunta de letrozol, con estas drogas no provoca interacciones clínicamente significativas.
La coadministración de letrozol y tamoxifeno (20 mg/día) dio como resultado una disminución en los valores plasmáticos de letrozol, en promedio del 38%.
La experiencia clínica que se reportó en segunda línea de terapia, indica que el efecto terapéutico de letrozol no se ve afectado si éste, es administrado inmediatamente después del tamoxifeno.
No hay experiencia clínica, hasta el momento, de la combinación de letrozol con otros agentes antineoplásicos.
En un estudio farmacocinético que evaluó la interacción con cimetidina, no se mostraron efectos clínicos significativos sobre los parámetros farmacocinéticos de letrozol. De la misma forma, un ensayo sobre la interacción con warfarina, no mostró efectos clínicamente significativos del letrozol sobre los parámetros farmacocinéticos de la warfarina. Experimentos ***in vitro*** mostraron que letrozol no afectó en forma significativa el metabolismo del diazepam. Similarmente, no se observó inhibición significativa por parte del diazepam sobre el metabolismo del letrozol.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con cirrosis o deterioro severo de la función hepática, que recibieron una dosis de letrozol de 2,5 mg tuvieron una exposición al letrozol del doble con respecto a los voluntarios sanos.
Por tal motivo, se recomienda una disminución de la dosis de letrozol en este tipo de pacientes.
No se han determinado los efectos de la disfunción hepática en la exposición de letrozol en pacientes con cáncer con valores de bilirrubina elevados.

Interacciones en los test de laboratorio

No fueron observados.

CARCINOGÉNESIS. MUTAGÉNESIS. ALTERACIONES EN LA FERTILIDAD.

Se comunicó en un estudio convencional de carcinogénesis llevado a cabo en ratones con una dosis entre 0,6 a 60 mg/kg/día, durante dos años administrado por sonda nasogástrica (cerca de 1/100 la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m²) un aumento (relacionado con la dosis) en la incidencia de tumores del estroma ovárico benignos. La incidencia de adenomas hepáticos y hepatocarcinoma mostró una tendencia significativa en hembras, cuando se excluyó al grupo de altas dosis, debido a su corta supervivencia. En otro ensayo, en el cual se analizaron los valores plasmáticos (ABC $_{0\text{-}12\ hs}$) en ratones que recibieron una dosis de 60 mg/kg/día, estos fueron 55 veces mayores que los obtenidos en pacientes con cáncer de mama con un ABC $_{0\text{-}24hs}$ con la dosis recomendada. Un estudio de carcinogénesis en ratas con una dosis oral entre 0,1 a 10 mg/kg/día (cerca de 0,4 a 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m²), durante dos años provocó un aumento en la incidencia de tumores benignos del estroma ovárico, con la dosis de 10 mg/kg/día. Se reportó, hiperplasia ovárica en hembras con una dosis igual o superior a 0,1 mg/kg/día. Con una dosis de 10 mg/kg/día las concentraciones plasmáticas tomadas como ABC $_{0\text{-}24hs}$ fueron 80 veces mayores con respecto a los valores observados en mujeres con las dosis recomendadas.
Letrozol no fue mutagénico en los test ***in vitro*** (test de Ames y en *E. coli*), sin embargo, se observó un potencial clastogénico en ensayos ***in vitro*** (CHO K1 y células de ovario de hámster chino CCL 61). Letrozol no fue clastogénico ***in vivo*** (test en el micronúcleo de rata).
No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos del letrozol en la fertilidad, sin embargo, la administración repetida causó inactividad sexual en hembras, como así también atrofia del tracto reproductivo en hembras y machos, en una dosis de 0,6; 0,1 y 0,03 mg/kg en ratones, ratas y perros, respectivamente (cerca de 1; 0,4 y 0,4 la dosis máxima recomendada en humanos basándose en mg/m², respectivamente).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Categoría D.

Lactancia

No se sabe si el letrozol se excreta por leche materna. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche materna, se deberían tomar todas las precauciones cuando el letrozol se administre a mujeres en periodo de lactancia.

USO PEDIÁTRICO

No se estableció la seguridad y efectividad del letrozol en la población pediátrica.

USO GERIÁTRICO

La edad media de los pacientes en todos los estudios, tanto de primera como segunda línea, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico fue de 64 - 65 años. Cerca de un tercio de las pacientes tenían una edad igual o superior a 70 años. En los estudios de primera línea, éstas, experimentaron un mayor tiempo para la progresión y una alta tasa de respuesta en comparación con los pacientes menores de 70 años.
En el estudio de tratamiento extendido, más de 5.100 mujeres posmenopáusicas fueron incluidas en el ensayo clínico. De este grupo, 41% de las pacientes tenían 65 o más años, cuando fueron incluidas en el ensayo, mientras que el 12% tenían 75 o más años. No se reportaron diferencias en la seguridad y eficacia de la droga, entre ambos grupos. Sin embargo, no se puede descartar un mayor grado de sensibilidad en el grupo de mayor edad.
En un ensayo en adyuvancia, donde se incluyeron más de 8.000 mujeres posmenopáusicas, siendo el 36% de las pacientes ≥ 65 años al momento del enrolamiento en el estudio, mientras que el 12% tenían una edad ≥ 75 años. La mayoría de los eventos adversos fueron reportados, generalmente, en el grupo de mayor edad, independientemente del grupo donde fueron enrolados.
Sin embargo, en comparación con tamoxifeno, no hubo diferencias globales con respecto a los perfiles de toxicidad entre los pacientes de mayor edad respecto a los pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Letrozol fue generalmente bien tolerado, tanto en los ensayos clínicos de primera o segunda línea en cáncer de mama metastásico y tratamiento adyuvante, como así también como terapia extendida en pacientes que recibieron previamente terapia con tamoxifeno. Generalmente, las reacciones adversas reportadas fueron de leves a moderadas.

Terapia adjuvante en el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas

La media de duración del tratamiento adyuvante fue de 24 meses y la duración media de seguimiento fue de 26 meses para las pacientes que recibieron letrozol y tamoxifeno.
Ciertos eventos adversos fueron especificados prospectivamente para su análisis, basándose en propiedades farmacológicas conocidas y en los perfiles de toxicidad de ambas drogas.
Los eventos adversos fueron analizados irrespectivamente si los síntomas estaban o no presentes al inicio del ensayo.
La mayoría de estos eventos (82%) fueron grado 1 o 2, de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad (CTC v 2.0).

PACIENTES CON EFECTOS ADVERSOS (CTC, GRADO 1-4)

Efecto adverso	Grado 1-4				Grado 3-4			
	Letrozol		Tamoxifeno		Letrozol		Tamoxifeno	
	3975	%	3988	%	3975	%	3988	%
Bochornos	1338	33.7	1515	38.0	0	---	0	---
Artralgias/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
Náuseas	378	9.5	416	10,4	6	0,2	10	0,3
Fatiga (letargia, 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
Mialgias	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
Cefaleas	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
Vómitos	109	2.7	106	2.7	6	0.2	8	0.2
Vértigos	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 proliferativos del endometrio	10	0.3	71	1.8	1	<0.1	12	0.3
Cáncer de endometrio[1]	7/3089	0.2	12/3157	0.4	---	---	---	---
Otros desórdenes del endometrio	3	<0.1	4	0.1	0	---	1	<0.1
Infarto de miocardio	17	0.4	14	0.4	15	0.4	11	0.3
TIA/CV	44	1.1	41	1.0	43	11	40	1.0
Angina	27	0.7	24	0.6	17	0.4	7	0.2
Eventos tromboembólicos	44	1.1	109	2.7	29	0.7	79	2.0
Otros cardiovasculares	261	6.6	248	6.2	97	2.4	71	1.8
Segundas malignidades[2]	76/4003	1.9	96/4007	2.4	---	---	---	---

[1] Basado en estudios de seguridad de poblaciones, excluidas las pacientes con histerectomía, en cualquier momento luego de la aleatorización. No se evaluó grado de CTC (respuesta: si/no).
[2] Basado en la población de intención a tratar, en cualquier momento luego de la aleatorización. No se evaluó grados de CTC (respuesta si/no).

Cuando se consideraron todos los grados, se reportó una mayor incidencia para letrozol de fracturas (5,7% vs. 4%), infarto de miocardio (0,6% vs. 0,4%) y artralgias (21,2% vs. 13,5%) (letrozol vs. tamoxifeno). Se reportó una mayor incidencia de eventos adversos en la rama tamoxifeno en: eventos tromboembólicos (1,2% vs. 2,8%), cáncer de endometrio (0,2% vs. 0,4%) y desórdenes proliferativos del endometrio (0,3% vs. 1,8%). (letrozol vs. tamoxifeno, respectivamente).

Terapia extendida con letrozol en pacientes con cáncer de mama precoz (adyuvancia) quienes recibieron 5 años de terapia adyuvante con tamoxifeno.

La duración media de la terapia extendida con letrozol en adyuvancia fue de 24 meses, con el seguimiento de seguridad de 28 meses para las pacientes que recibieron letrozol y placebo.
La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 y 2, según los CTC versión 2.0. En el estudio de extensión, los reportes de eventos adversos relacionados a la droga fueron significativamente diferentes (vs. placebo) en bochornos, artralgias/artritis y mialgias.

NÚMERO (%) DE PACIENTES CON EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Grado 1-4				Grado 3-4			
	Letrozol		Placebo		Letrozol		Placebo	
	2563	%	2573	%	2563	%	2573	%
Cualquier evento adverso	2232	87.1	2174	84.5	419	16.3	389	15.1
Desórdenes vasculares	1375	53.6	1230	47.8	59	2.3	74	2.9
Rubor	1273	49.7	1114	43.3	3	0.1	0	---
Desórdenes generales	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	471	18.4	416	16.2	4	0.2	3	0.1
Desórdenes músculo esqueléticos	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	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
Vértigo	363	14.2	342	13.3	9	0.4	6	0.2
Desórdenes dermatológicos	830	32.4	787	30.6	17	0.7	16	0.6
Diaforesis	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
Náuseas	221	8.6	212	8.2	3	0.1	10	0.4
Diarrea	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
Sequedad 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	166	6.5	163	6.3	40	1.6	33	1.3
Desórdenes renales	130	5.1	100	3.9	12	0.5	6	0.2

La duración del seguimiento para tanto el ensayo clínico principal como el estudio sobre la patología ósea fue insuficiente para aseverar el riesgo de fractura asociada al uso por largo tiempo de letrozol. Basándose en el seguimiento medio de los pacientes (durante 28 meses) la incidencia de fracturas clínicas en las pacientes que recibieron letrozol fue de 5,9% (152) mientras que en la rama de placebo fue de 5,5% (142). La incidencia de osteoporosis fue mayor en el grupo de pacientes que recibió letrozol 6,9% (176) con respecto a la rama placebo, 5,5% (141). Se administraron bisfosfonatos en el 21,1% de las pacientes que recibieron letrozol y el 18,7% de la rama placebo.
Los resultados preliminares (con una duración media de 20 meses) del subgrupo de pacientes donde se evaluó la patología ósea (Calcio 500 mg y 400 UI de vitamina D por día), donde no se permitió el uso de bisfosfonatos; demostraron (a los dos años) una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) del 3% en el grupo de pacientes que recibió letrozol vs. 0,4% en la rama de placebo. Cuando se analizó el cambio observado en la columna lumbar, la disminución en la DMO en la rama de letrozol fue del 4,6% y en el grupo de placebo fue del 2,2%.
La incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos fue comparable entre la rama de tratamiento (letrozol) 6,8% (175) vs. el grupo placebo 6,5% (167).
Los resultados preliminares, con una duración media de seguimiento de 30 meses, para el subgrupo de lípidos, no demostraron diferencias significativas entre el grupo de letrozol y placebo. La relación entre HDL/LDL disminuyó luego de los primeros 6 meses de tratamiento, pero esta mengua fue similar entre ambos grupos y no se detectaron diferencias clínicamente significativas.
Una encuesta realizada sobre los pacientes, sobre el impacto de la terapia (específicamente la deficiencia de estrógenos), mostró una diferencia a favor del placebo en los síntomas vasomotores y sexuales.

Cáncer de mama - Primera línea

Un total de 455 pacientes fueron tratadas por un tiempo medio de exposición de 11 meses. La incidencia de eventos adversos reportados fue similar entre tamoxifeno y letrozol. Los eventos adversos reportados en forma más frecuente fueron: dolor óseo, bochornos, dolor de espalda, náuseas, artralgias y disnea. La suspensión del tratamiento por eventos adversos, distintos a la progresión tumoral, ocurrieron en un 2% (10/455) en el grupo de letrozol y en un 3% de la rama de tamoxifeno (15/455).

Efecto adverso	Letrozol 2,5 mg	Tamoxifeno 20 mg
	N=455 (%)	N=455 (%)
Desórdenes generales		
Fatiga	13	13
Dolor de pecho	8	9
Edemas periféricos	5	6
Dolor inespecífico	5	7
Debilidad	6	4
Investigaciones		
Disminución de peso	7	5
Desórdenes vasculares		
Bochornos	19	16
Hipertensión	8	4
Desórdenes gastrointestinales		
Náuseas	17	17
Constipación	10	11
Diarreas	8	4
Vómitos	7	8
Infecciones		
Influenza	6	4
Infección del tracto urinario inespecífico	6	3
Injurias		
Linfedema post mastectomía	7	7
Desórdenes del metabolismo y nutrición		
Anorexia	4	6
Desórdenes del tejido conectivo y músculo esquelético		
Dolor óseo	22	21
Dolor de espalda	18	19
Artralgias	16	15
Dolor en miembros inferiores	10	8
Desórdenes en el sistema nervioso		
Cefalea	8	7
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	7	4
Desórdenes en el sistema reproductivo y mama		
Mastalgia	7	7
Desórdenes respiratorio, torácico y mediastinales		
Disnea	18	17
Tos	13	13
Dolor en la pared torácica	6	6

Además de los arriba mencionados, se reportaron otros eventos adversos pero con una frecuencia menor (≤2%), como por