

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

Tratamiento adyuvante

Estudio 1

El Estudio 1 fue un estudio multicéntrico, doble ciego en el que se aleatorizaron más de 8.000 mujeres postmenopáusicas 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 por Letrozol durante 3 años; D. Letrozol durante 2 años seguido por tamoxifeno durante 3 años.

La variable principal fue la sobrevida libre de enfermedad (SLE); las variables de eficacia secundarias fueron el tiempo hasta una metástasis a distancia (TMD), sobrevida libre de enfermedad a distancia (SLED), sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad sistémica (SLES), cáncer de mama contralateral invasivo y tiempo hasta la recurrencia del cáncer de mama.

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

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

Las tasas de SLE a 5 años fueron 84 % para Letrozol y 81,4 % para tamoxifeno.

Tabla 4: Análisis Central Principal - Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, a una mediana de seguimiento de 26 meses y una mediana de seguimiento de 60 meses (población IT- intención de tratar)

Análisis Central Principal						
Mediana seguimiento 26 meses			Mediana seguimiento 60 meses			
	Letrozol N = 4,003	tamoxifeno N = 4,007	HR ¹ (IC 95 %) p	Letrozol N = 4,003	tamoxifeno N = 4,007	HR ¹ (IC 95 %) p
Sobrevida 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
Sobrevida global (secundario) Número de muertes	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = Cociente de riesgo; IC = Intervalo de confianza

¹ Test de Logrank, estrictificado por opción de aleatorización y uso de quimioterapia (sí/no)

² Eventos de SLE: recurrencia loco-regional, metástasis a distancia, cáncer de mama contralateral invasivo, segundos procesos malignos primarios (no mamaris), muerte por cualquier causa sin un evento previo de cáncer.

³ Observaciones en el brazo de tamoxifeno en la fecha de cruzar selectivamente a Letrozol

Resultados a una mediana de seguimiento de 96 meses (sólo brazos de monoterapia):

En la Tabla 5 se presenta el Análisis de los Brazos de Monoterapia (ABM), actualización a largo plazo de la eficacia de Letrozol en monoterapia comparado con monoterapia de tamoxifeno (duración mediana del tratamiento adyuvante: 5 años).

Tabla 5: Análisis de los brazos de monoterapia - sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con una mediana de seguimiento de 96 meses (población IT)

	Letrozol N = 2,463	tamoxifeno N = 2,459	Hazard Ratio ¹ (IC 95 %)	Valor p
Eventos de sobrevida libre de enfermedad (primario) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tiempo hasta una metástasis a distancia (secundario)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Sobrevida global (secundaria) - muertes	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Análisis censurado de SLE ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Análisis censurado de SG ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

Análisis del Tratamiento Secuencial (ATS):

El Análisis de los Tratamientos Secuenciales (ATS) aborda la segunda cuestión principal del Estudio 1, es decir si la secuenciación de tratamientos de tamoxifeno y Letrozol sería superior a la monoterapia. No se observaron diferencias significativas en la SLE, SG, SLES, o SLED del cambio respecto a la monoterapia (Tabla 6).

Tabla 6: Análisis de la sobrevida libre de enfermedad en tratamiento secuencial con Letrozol como agente endocrino inicial (población de ATS del cambio)

	N	Número de eventos ¹	Cociente de riesgo ²	(IC 97,5 %)	Modelo Cox Valor p
[Letrozol →] tamoxifeno	1,460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Definición de protocolo, incluyendo segundos procesos malignos primarios no de mama, tras el cambio/ más allá de dos años	1,464	249			

No se observaron diferencias significativas en SLE, SG, SLES, SLED en ninguno de los ATS desde la aleatorización en las comparaciones apareadas (Tabla 7).

Tabla 7: Análisis de Tratamientos Secuenciales desde la aleatorización (ATS-A) de la sobrevida libre de enfermedad (población IT ATS-A)

	Letrozol → tamoxifeno	Letrozol
Número de pacientes	1,540	1,546
Número de pacientes con eventos de SLE (definición del protocolo)	330	319
Cociente de riesgo ¹ (IC 99 %)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → tamoxifeno	tamoxifeno ²
Número de pacientes	1,540	1,548
Número de pacientes con eventos de SLE (definición del protocolo)	330	353
Cociente de riesgo ¹ (IC 99 %)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Ajustado por el uso de quimioterapia (sí/no)

² 626 (40 %) pacientes cruzaron selectivamente a Letrozol después de la apertura del ciego en el brazo de tamoxifeno en 2005

Estudio 2

El Estudio 2 es un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, post autorización diseñado como estudio de seguridad para comparar los efectos del tratamiento adyuvante con Letrozol y tamoxifeno sobre la densidad mineral ósea (DMO) y los perfiles lipídicos en el suero. Se asignaron un total de 262 pacientes a Letrozol durante 5 años o bien a tamoxifeno durante 2 años seguido de Letrozol durante 3 años.

A los 24 meses se observó una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal; la DMO de la columna lumbar (L2-L4) mostró una mediana de disminución de 4,1 % para Letrozol comparado a una mediana de aumento de 0,3 % para tamoxifeno.

Ningún paciente con una DMO normal en el valor basal pasó a ser osteoporótico durante los 2 años de tratamiento y sólo 1 paciente con osteopenia en el punto basal (puntuación de T de -1,9) desarrolló osteoporosis durante el periodo de tratamiento (evaluado por una revisión central).

Los resultados para DMO total de cadera fueron similares a los de la columna lumbar pero menos pronunciados. No se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en la tasa de fracturas - 15 % en el brazo de Letrozol, 17 % en el brazo de tamoxifeno.

Los niveles de colesterol total en el brazo de tamoxifeno disminuyeron en un 16 % respecto al valor basal y este descenso se mantuvo en las siguientes visitas hasta los 24 meses. En el brazo de Letrozol, los niveles de colesterol totales fueron relativamente estables a lo largo del tiempo, dando una diferencia estadísticamente significativa a favor de tamoxifeno en cada punto de tiempo.

Tratamiento adyuvante de continuación (Estudio 3)

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (Estudio 3), realizado en más de 5.100 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama primario con receptor positivo o desconocido, que habían completado el tratamiento adyuvante con tamoxifeno (4,5 a 6 años) fueron aleatorizadas a Letrozol o placebo durante 5 años.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de enfermedad, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta el evento que apareza antes: recurrencia loco-regional, metástasis a distancia, o cáncer de mama contralateral. El primer análisis intermedio planificado a una mediana de seguimiento de unos 28 meses (25 % de los pacientes seguidos hasta al menos 38 meses), mostró que Letrozol reducía significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 42 % comparado con placebo (HR 0,58; IC 95 % 0,45, 0,76; p = 0,00003). El beneficio en favor de Letrozol se observó independientemente del estado ganglionar. No se observó una diferencia significativa en la sobrevida global: (Letrozol 51 muertes; placebo 62; HR 0,82; IC 95 % 0,56, 1,19).

En consecuencia, después del primer análisis intermedio se abrió el código de aleatorización y el estudio continuó de forma abierta y las pacientes en el brazo de placebo pudieron pasarse a Letrozol durante hasta 5 años. Más del 60 % de las pacientes candidatas para el cambio (libres de enfermedad a la fecha del paso a estudio abierto) optaron por pasar a Letrozol. El análisis final incluyó 1.551 mujeres que pasaron de placebo a Letrozol con una mediana de 31 meses (intervalo 12 a 106 meses) después de completar la terapia adyuvante con tamoxifeno. La mediana de duración para Letrozol después del cambio fue de 40 meses.

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

Tabla 8: Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (Población IT modificada)

	Mediana de seguimiento 28 meses ¹		Mediana de seguimiento 62 meses			
	Letrozol N = 2.582	Placebo N = 2.586	HR (IC 95 %) ² Valor p	Letrozol N = 2.582	Placebo N = 2.586	HR (IC 95 %) ² Valor p
Sobrevida libre de enfermedad³						
Eventos	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 SLE a 4 años	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Sobrevida libre de enfermedad³, incluyendo muertes por cualquier causa						
Eventos	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 SLE a 5 años	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Metástasis a distancia						
Eventos	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70; 1,10)
Sobrevida 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 riesgo; CI = Intervalo de confianza

¹ Cuando se abrió el código de randomización del estudio en 2003, 1.551 pacientes asignadas al brazo de placebo pasaron a Letrozol (60 % de las cuales eran candidatas al cambio -es decir estaban libres de enfermedad) a una mediana de 31 meses tras la aleatorización. Los análisis que se presentan aquí no tienen en cuenta el cruce selectivo.

² Estrictificado por estado del receptor, estado ganglionar y quimioterapia adyuvante previa.

³ Definición de protocolo de eventos de sobrevida libre de enfermedad: recurrencia loco-regional, metástasis a distancia o cáncer de mama contralateral.

⁴ Análisis exploratorio, tiempo de seguimiento censurado a la fecha del cambio (si ocurrió) en el brazo con placebo.

⁵ Mediana de seguimiento de 62 meses.

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

En el subestudio óseo del Estudio 3 en que se administró de forma concomitante calcio y vitamina D, se observaron mayores descensos en la DMO respecto al valor basal con Letrozol que con placebo. La única diferencia estadísticamente significativa se observó a los 2 años y fue en la DMO total de cadera (mediana de descenso con Letrozol de 3,8 % frente a mediana de descenso con placebo de 2,0 %).

En el subestudio de lípidos en el Estudio 3 no se observaron diferencias significativas entre Letrozol y placebo en el colesterol total o en cualquier fracción lipídica.

En el subestudio actualizado de calidad de vida no se observaron diferencias significativas entre tratamientos en las puntuaciones resumen del componente físico o puntuaciones resumen del componente mental, o en cualquier puntuación del dominio de la escala SF-36. En la escala MENQOL, significativamente más mujeres en el brazo de Letrozol que en el brazo con placebo se mostraron más preocupadas (generalmente en el primer año de tratamiento) por estos síntomas derivados de la privación estrogénica - sofocos y sequedad vaginal. El síntoma que preocupó a más pacientes en ambos brazos de tratamiento fue dolor muscular, con una diferencia estadísticamente significativa en favor de placebo.

Tratamiento neoadyuvante

Se realizó un ensayo doble ciego Estudio 4 en 337 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama asignadas aleatoriamente bien a Letrozol 2,5 mg durante 4 meses o bien a tamoxifeno durante 4 meses. En el inicio todas las pacientes presentaron tumores en un estado T2-T4c, N0-2, M0, ER y/o PgR positivos y ninguna de las pacientes habría sido elegible para cirugía conservadora de mama. En base a la valoración clínica se observó un 55 % de respuestas objetivas en el brazo de Letrozol frente a un 36 % para el brazo de tamoxifeno (p < 0,001). Este resultado fue confirmado consistentemente por ultrasonido (Letrozol 35 % frente a tamoxifeno 25 %, p = 0,04) y mamografía (Letrozol 34 % frente a tamoxifeno 16 %, p < 0,001). Un total de un 45 % de los pacientes en el grupo de Letrozol frente a un 35 % de pacientes en el grupo de tamoxifeno (p = 0,02) tuvieron una cirugía conservadora de mama). Durante el periodo de tratamiento preoperatorio de 4 meses, el 12 % de las pacientes tratadas con Letrozol y el 17 % de las pacientes tratadas con tamoxifeno tuvieron una progresión de la enfermedad según evaluación clínica.

Tratamiento de primera línea

Se llevó a cabo un estudio clínico doble ciego Estudio 5, controlado, comparando 2,5 mg de Letrozol frente a 20 mg de tamoxifeno como terapia de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. En 907 mujeres, Letrozol fue superior a tamoxifeno en el tiempo hasta la progresión (objetivo principal) y en la respuesta global objetiva, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento y el beneficio clínico. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados de una mediana de seguimiento de 32 meses

Variable	Estadística	Letrozol N = 453	tamoxifeno N = 454
Tiempo hasta la progresión	Mediana	9,4 meses	6,0 meses
	(IC 95 % para la mediana)	(8,9; 11,6 meses)	(5,4; 6,3 meses)
Cociente de riesgo (HR)		0,72	
	(IC 95 % para HR)	(0,62; 0,83) p < 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(IC 95 % por tasa)	(28,36 %)	(17, 25 %)
Odds ratio		1,78	
	(IC 95 % para odds ratio)	(1,32; 2,40) p = 0,0002	

El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado, y la tasa de respuesta significativamente superior para Letrozol independientemente de si se había administrado tratamiento adyuvante con antiestrógenos o no. El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado para Letrozol independientemente de la localización predominante de la enfermedad. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 12,1 meses para Letrozol y de 6,4 meses para tamoxifeno en pacientes con sólo enfermedad en el tejido blando y una mediana de 8,3 meses para Letrozol y de 4,6 meses para tamoxifeno en pacientes con metástasis viscerales.

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

La terapia con Letrozol en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado dio lugar a una mediana de sobrevida total de 34 meses en comparación con los 30 meses de tamoxifeno (test de logrank p = 0,53, no significativo). La ausencia de ventaja de Letrozol sobre la sobrevida total pudo explicarse mediante el diseño cruzado del estudio.

Tratamiento de segunda línea

Se realizaron dos estudios clínicos controlados en los que se compararon dos dosis de Letrozol (0,5 mg y 2,5 mg) con acetato de megestrol y aminoglutetimida, respectivamente, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y previamente tratadas con antiestrógenos.

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

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

Cáncer de mama en hombres

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Distribución

Letrozol se une a las proteínas plasmáticas en un 60 % aproximadamente, principalmente a albúmina (55 %). La concentración de Letrozol en eritrocitos es aproximadamente del 80 % de la concentración en plasma. Después de la administración de 2,5 mg de Letrozol marcado con ¹⁴C, aproximadamente el 82 % de la radioactividad en plasma correspondía al compuesto inalterado. La exposición sistémica a los metabolitos es, por lo tanto, baja. Letrozol se distribuye rápida y extensamente hacia los tejidos. Su volumen aparente de distribución en estado estacionario es de 1,87 ± 0,47 l/kg.

Metabolismo

La clearance metabólica a un metabolito carbinol, inactivo farmacológicamente, es la vía de eliminación principal de Letrozol (CL_{int} = 2,1 l/h) pero es relativamente lento cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Se observó que las isoenzimas del citocromo P450, 3A4 y 2A6 eran capaces de convertir Letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos menos frecuentes no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan sólo un papel menor en la eliminación global de Letrozol. Durante las 2 semanas siguientes a la administración de 2,5 mg de Letrozol marcado con ¹⁴C a voluntarias postmenopáusicas sanas, se recuperó en orina un 88,2 ± 7,6 % de la radioactividad y en heces un 3,8 ± 0,9 %. Por lo menos un 75 % de la radioactividad recuperada en la orina en 216 horas (84,7 ± 7,8 % de la dosis) se atribuía al glucurónido del metabolito carbinol, un 9 % aproximadamente a dos metabolitos no identificados y un 6% a Letrozol inalterado.

Eliminación

La semivida de eliminación terminal aparente en plasma es de unos 2 a 4 días. Tras la administración diaria de 2,5 mg se alcanzan niveles en estado estacionario en 2-6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones tras una dosis única de 2,5 mg, mientras que son 1,5 a 2 veces mayores que los valores en estado estacionario predichos a partir de las concentraciones tras una dosis única, indicando una ligera no linealidad en la farmacocinética de Letrozol tras la administración diaria de 2,5 mg. Teniendo en cuenta que se mantienen niveles en estado estacionario con el tiempo, puede concluirse que no se produce acumulación continua de Letrozol.

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 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 mg diarios).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio con 19 voluntarios de diversos grados de disfunción renal (clearance de creatinina de 24 horas 9-116 ml/min) no se observó efecto sobre la farmacocinética de Letrozol después de la administración de 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 5 y Estudio 6). El clearance de creatinina calculado (CL_{cr}) [Rango del Estudio 5: 19 a 187 ml/min; rango del Estudio 6: 10 a 180 ml/min] no mostró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles valle de Letrozol en plasma en el estado estacionario (C_{min}). Asimismo, los datos del Estudio 5 y del Estudio 6 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 ≥ 10 ml/min). Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 10 ml/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio similar con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática, los valores medios del AUC de los voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) fue un 37 % mayor que los de los sujetos normales, pero dentro del rango observado en sujetos sin deterioro funcional. En un estudio comparando la farmacocinética de Letrozol después de una dosis oral única en ocho sujetos de sexo masculino con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C) con la farmacocinética en voluntarios sanos (N = 8), el AUC y el t_{1/2} aumentaron en un 95 y 187 % respectivamente. Por tanto, Letrozol debe administrarse con precaución y después de considerar el posible riesgo/beneficio en este tipo de pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de experiencia de sobredosis con Letrozol. No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático y comprender un control clínico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 808-2655

PRESENTACIÓN

CENDALON/ LETROZOL 2,5 mg: Envases conteniendo 30 o 100 comprimidos recubiertos siendo la última presentación para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 15 y 30° C. Proteger de la luz y humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 48.883

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: junio 2025

