



# eurofarma

## PARA BOLIVIA, CENTROAMÉRICA Y REP. DOMINICANA:

# Letrozol

## 2,5 mg

Comprimidos recubiertos  
**FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN**  
Comprimidos recubiertos de 2.5 mg  
Caja con 30 comprimidos recubiertos  
**USO EN ADULTOS**  
**Uso oral**  
**Composición:**  
Cada comprimido recubierto de letrozol 2.5 mg contiene:  
Letrozol..... 2.5 mg  
Excipientes c.s.p..... 1 comprimido

**INFORMACIÓN AL PACIENTE**  
**Acción esperada del medicamento**  
El letrozol es un agente antineoplásico inhibidor de la biosíntesis de estrógeno.  
**Indicaciones del medicamento**  
Letrozol es el tratamiento de primera elección para el cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.  
Letrozol está también indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas (natural o artificialmente inducida), que hayan sido tratadas previamente con antiestrogénicos.

Como terapia pre-operatoria en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localizado, positivo para receptores hormonales, para permitir la subsiguiente cirugía conservadora de mama en mujeres que originalmente no se consideraron candidatas para este tipo de operación. El tratamiento post-quirúrgico subsiguiente debe estar de acuerdo con los estándares actuales.

**Riesgo del medicamento**  
Letrozol está contraindicado en mujeres embarazadas o que estén amamantando o que presenten alergia al letrozol o a algunos de los componentes de la formulación. Usted debe avisarle a su médico si aún está menstruando o si sufre de alguna enfermedad grave en los riñones.  
**Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y/u operar máquinas**  
Es improbable que el letrozol perjudique la capacidad de las pacientes de conducir u operar máquinas. Sin embargo, se observó cansancio y mareos con el uso del mismo, y por esa razón, las pacientes deben estar avisadas de que su capacidad física o mental, necesarias para operar máquinas o conducir vehículos, pueden estar alteradas.

**Restricciones a grupos de riesgo**  
**Embarazo y lactancia**  
Letrozol es un fármaco si queda embarazada durante la vigencia del tratamiento o luego de su finalización. Informe también si está amamantando. Letrozol no debe ser usado por mujeres embarazadas o que estén amamantando.

**Modo de uso**  
Adultos y pacientes ancianas:  
La dosis recomendada de letrozol es de 2.5 mg una vez al día. El tratamiento con letrozol debe continuar hasta que la progresión del tumor sea evidente. No es necesario ningún ajuste de dosis para el tratamiento de pacientes ancianas.  
Pacientes con insuficiencia renal o hepática:  
No es necesario ningún ajuste de dosis para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática (depuración de creatinina ≥ 10 mL/min). Sin embargo, las pacientes con insuficiencia hepática grave (escala de Child-Pugh C) se deben mantener bajo cuidadosa supervisión (vea "Farmacocinética").

**Interrupción del tratamiento**  
No interrumpa el tratamiento sin el conocimiento de su médico.  
**Este medicamento no puede partirse o masticarse.**  
**Reacciones adversas**

Letrozol es generalmente bien tolerado. Sin embargo, pueden ocurrir algunas reacciones desagradables como dolor de cabeza, náuseas, hinchazón, cansancio, olas de calor, afinamiento del cabello, alergias de la piel, vómitos, indigestión, aumento de peso, dolores musculares, aumento o pérdida del apetito, sangrado vaginal, flujo vaginal, constipación, mareos y aumento de la transpiración. Estas reacciones tienen, en su mayoría, intensidad leve a moderada y raramente son lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. Estas reacciones pueden estar asociadas con la propia enfermedad o ser producto de la interrupción de producción de hormonas por el organismo (como las olas de calor y el afinamiento del cabello). Informe a su médico sobre la aparición de reacciones indeseables.  
**Conducta en caso de sobredosis**  
Se relacionan casos aislados de sobredosis con letrozol. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis, debiéndose proceder al tratamiento sintomático y de soporte.

**Precauciones de conservación**  
Conservar a temperatura ambiente (menor de 30°C).

**Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.**  
**Plazo de validez**  
24 meses contados a partir de la fecha de fabricación impresa en su envase.  
No utilizar el producto fuera del plazo de validez impreso en el envase.

**Ingestión concomitante con otras sustancias**  
Informe a su médico sobre cualquier medicamento que estuviera usando, antes del inicio o durante el tratamiento.  
**No tome medicamentos sin el conocimiento de su médico, puede ser peligroso para su salud.**  
**Informe a su médico sobre la aparición de reacciones indeseables.**

**INFORMACIÓN TÉCNICA**  
**FARMACODINAMIA**  
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor no esteroideo de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos). Agente antineoplásico.  
La eliminación del efecto estimalante mediado por el estrógeno es un pre-requisito para una respuesta del tumor, en los casos que el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En mujeres postmenopáusicas los estrógenos son derivados principalmente de la acción de la enzima androstenediona y, sobre todo la androstenediona y la testosterona, a estrona (E1) y a estradiol (E2). La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido canceroso puede, por lo tanto, conseguirse por la inhibición específica de la enzima aromatasa.

El letrozol es un Inhibidor no esteroideo de la enzima aromatasa, que actúa uniéndose competitivamente con la porción hemo de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo cual conduce a una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.  
En mujeres postmenopáusicas sanas, dosis únicas de 0.1; 0.5 y 2.5 mg de letrozol, suprimen la estrona del 75 % al 78 % y el estradiol sérico en un 78 %, respecto de los valores basales. La supresión máxima se alcanza entre 48 y 78 horas.  
En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, dosis diarias de 0.1 a 5 mg redujeron la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en 75 % - 95 % respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas.  
Cuando se administraron dosis de 0.5 mg o superiores, muchos valores de estrona y sulfato de estrona quedaron por debajo del límite de detección en los análisis, indicando que se obtiene una mayor reducción de estrógenos con esas dosis. La reducción del estrógeno se mantuvo durante todo el tratamiento en todas esas pacientes.

El letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la aromatasa. No se observó alteración de la esteroideogénesis adrenal. En pacientes postmenopáusicas tratadas con letrozol en dosis diarias de 0.1 a 5 mg, no se observaron alteraciones clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH o en la actividad de la renina plasmática. La prueba de estimulación de ACTH efectuada después de 6 y 12 semanas de tratamiento, con dosis diarias de 0.1; 0.25; 0.5; 1; 2.5 y 5 mg no indicó ninguna disminución de la producción de aldosterona o cortisol, por lo tanto, no es necesaria la suplementación con glucocorticoides o mineralocorticoides. En mujeres postmenopáusicas sanas, después de la administración de dosis únicas de 0.1; 0.5; y 2.5 mg de letrozol no se observó ninguna modificación en las concentraciones plasmáticas de los andrógenos (androstenediona y testosterona). Tampoco en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en las pacientes postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0.1 a 5 mg.

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, la administración de letrozol no lleva a la acumulación de precursores androgénicos. Los niveles plasmáticos de LH y FSH de las pacientes no son afectados por el letrozol. Tampoco la función tiroidea de acuerdo a lo que se evalúa por la captación de TSH, T4 y T3.

**Tratamiento de primera línea**  
Un estudio controlado y doble ciego se realizó comparando letrozol 2.5 mg con tamoxifeno como terapia de primera elección en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localizado, avanzado o metastásico. En 907 mujeres, letrozol fue superior cuando se le compara al tamoxifeno, en lo relacionado al tiempo de progresión de la enfermedad (objetivo primario) y al índice de respuesta objetiva global, al tiempo para el fracaso del tratamiento y beneficios clínicos.  
Los resultados específicos se presentan en la tabla 1.

	Letrozol	tamoxifeno	p
Tiempo de progresión de la enfermedad	9.4 meses	6.0 meses	0.0001
Respuesta tumoral objetiva total	30%	20%	0.001
Duración de la respuesta tumoral objetiva	23 meses	23 meses	
Tiempo para el fracaso del tratamiento	9.1 meses	5.7 meses	0.0001
Beneficios clínicos	49%	38%	0.001

La eficacia medida en tiempo para progresión de la enfermedad, fue considerablemente superior para el letrozol cuando se le compara al tamoxifeno, en el subgrupo de las pacientes con tumor receptor positivo o receptor no conocido.

La tasa de respuesta tumoral objetiva fue significativamente mayor para letrozol cuando se le compara con el tamoxifeno en pacientes con tumor receptor positivo.

En pacientes con tumor receptor desconocido también hubo una tendencia superior del letrozol sobre el tamoxifeno (tabla 2).

	Letrozol	tamoxifeno	p
Status de receptor ER y/o PgR			
Tiempo de progresión de la enfermedad	9.7 meses	6.0 meses	0.0002
Tasa de respuesta tumoral objetiva	31%	21%	0.003
No conocido y otros:			
Tiempo de progresión de la enfermedad	9.2 meses	6.0 meses	0.02
Tasa de respuesta total	29%	19%	0.07

**Tratamiento de segunda línea**  
Dos estudios clínicos controlados se realizaron comparando dos dosis de letrozol (0.5 mg y 2.5 mg) con acetato de megestrol y con aminoglutetímida respectivamente, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratado con antiestrogénos. Las diferencias clínicamente relevantes se observaron a favor del letrozol 2.5 mg cuando se le compara al acetato de megestrol en relación a la tasa de respuesta al tumor (24 % vs. 16 %, p=0.04) y en tiempo para el fracaso del tratamiento (p=0.04). El tiempo para la progresión no fue significativamente distinto entre las dos sustancias (p=0.2).  
En el segundo estudio, letrozol 2.5 mg fue estadísticamente superior a la aminoglutetímida en tiempo para la progresión de la enfermedad (p = 0.008), en el tiempo para el fracaso del tratamiento (p = 0.003) y en la sobrevida global (p = 0.002). La tasa de respuesta objetiva no fue significativamente diferente entre el letrozol 2.5 mg y la aminoglutetímida (p = 0.06).

**Tratamiento pre-operatorio**  
Se realizó un estudio doble ciego en 337 pacientes elegidos al azar para letrozol 2.5 mg durante 4 meses o tamoxifeno durante 4 meses. Hubo 55 % de respuesta del tumor en las pacientes tratadas con letrozol frente al 36 % para las pacientes tratadas con tamoxifeno (p < 0.001) basado en la evaluación clínica. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p < 0.001) dando una mayor tasa de respuesta conservadora. Esta respuesta se refleja en un alto número de pacientes, estadísticamente significativo, en el grupo de letrozol que se tomaron elegibles para ser sometidos a la terapia conservadora de tumor de mama (45 % del grupo letrozol frente al 35 % del grupo tamoxifeno, p = 0.022).  
**FARMACOCINETICA**  
**Absorción**  
El letrozol es absorbido rápida y completamente en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99 %). La alimentación reduce ligeramente la tasa de absorción (mediana t<sub>max</sub>: 1 hora en ayuno versus 2 horas después de la alimentación; y media C<sub>max</sub>: 129 ± 20.3 nmol/l en

ayuno versus 98.7 ± 18.6 nmol/l después de la alimentación), pero la extensión de la absorción (ABC) no varía. El efecto de poca importancia sobre la tasa de absorción no se considera relevante clínicamente y por lo tanto, puede administrarse letrozol sin considerar el horario de las comidas.

**Distribución**  
La tasa de unión del letrozol a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 60 %, principalmente a la albúmina (55 %). La concentración de la droga en los eritrocitos es de alrededor de un 80 % de la concentración plasmática. Después de la administración de 2.5 mg de letrozol marcado con C<sup>14</sup>, aproximadamente el 82 % de la radioactividad en el plasma correspondieron al compuesto sin alterar, por lo tanto la exposición sistémica a los metabolitos es baja.  
El letrozol se distribuye rápida y extensamente en los tejidos y su volumen de distribución aparente en el Reddy-state (estado de equilibrio) es 1.87 ± 0.47 L/kg.

**Metabolismo y eliminación**  
La depuración metabólica para un metabolito farmacológicamente inactivo, el carbinol, es la principal vía de eliminación del letrozol (CL<sub>m</sub>= 2.1 L/h), pero es relativamente lento cuando se le compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 90 L/h). Se descubrió que las isoenzimas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 son capaces de convertir el letrozol en su metabolito.  
La formación de metabolitos de poca importancia no identificados y la excreción renal y fecal directa, desempeñan un papel de poca importancia en la eliminación total del letrozol. En un periodo de 2 semanas, después de la administración de 2.5 mg de letrozol marcado con C14 a voluntarias sanas postmenopáusicas, el 88.2 ± 7.6 % de la radioactividad fue recuperada en la orina y el 3.8 ± 0.9 % en las heces. Al menos el 75 % de la radioactividad recuperada en la orina, hasta en 216 horas (84.7 ± 7.8 % de la dosis) fue en la forma de glucurónido del metabolito carbinol, alrededor del 9 % en la forma de 2 metabolitos no identificados y el 6 % en la forma de letrozol sin alterar.

En la vida media aparente de eliminación terminal en plasma se observó un promedio de 2 días. Luego de la administración diaria de 2.5 mg, se alcanzan los niveles de ready state (estado de equilibrio) en 2 a 6 semanas.

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio son, aproximadamente, 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de la administración de una dosis única de 2.5 mg y en entre 1.5 y 2 veces mayores que los valores predichos para el estado de equilibrio a partir de las concentraciones medidas después de la administración de una única dosis. Esto indica una leve no linealidad en la farmacocinética del letrozol en administración diaria de 2.5 mg. Ya que los niveles del estado de equilibrio se mantienen estables a través del tiempo, se puede concluir que no hay acumulación continua del letrozol. La edad no tiene ninguna influencia sobre la farmacocinética del letrozol.

**Poblaciones de pacientes especiales**

En un estudio que involucró voluntarias con diferentes grados de función renal (depuración de creatinina en 24 horas de 9 a 116 mL/min), no se detectó ningún defecto sobre la farmacocinética del letrozol después de la administración de una dosis única de 2.5 mg. En un estudio similar, que involucró pacientes con diferentes grados de función hepática, el promedio de los valores de la ABC de las voluntarias con insuficiencia hepática moderada fue 37 % mayor que el de las pacientes normales, pero aún dentro del rango observado en pacientes sin insuficiencia hepática. En un estudio que comparó la farmacocinética del letrozol después de una única dosis oral en ocho pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (escala de Child – pugh C) con las de voluntarias sanas (N = 8), la ABC y el t1/2 aumentaron a 95 % y 187 % respectivamente.

Por lo tanto, se espera que pacientes con cáncer de mama e insuficiencia hepática grave estén más expuestos a niveles elevados de letrozol que pacientes sin disfunción hepática grave.

Debido a que para pacientes tratados con 5 ó 10 mg/día no se observó ningún aumento en la toxicidad, no parecería justificarse una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, estos pacientes se deben mantener bajo una cuidadosa supervisión.

Adicionalmente, en dos estudios bien controlados que involucraron 359 pacientes con cáncer de mama avanzado, no se observó ningún efecto de insuficiencia renal (depuración de creatinina calculado: 20–25 mL/min) o disfunción hepática con tal concentración de letrozol.

**Datos de seguridad pre-clínicos**  
En una variedad de estudios pre-clínicos, conducidos en animales de especies estándar, no hubo evidencias de toxicidad sistémica o en el órgano blanco. El letrozol mostró un bajo grado de toxicidad aguda en roedores expuestos a dosis de hasta 2000 mg/kg. En perros, el letrozol causó señales de toxicidad moderada con dosis de 100 mg/kg.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas, administradas a ratas y perros por un periodo máximo de 12 meses, los principales hallazgos observados se pueden atribuir a la acción farmacológica del compuesto. En ambas especies, el nivel de dosis que no apareó reacciones adversas fue de 0.3 mg/kg. Ambas investigaciones, in vivo e in vitro, para la determinación del potencial mutagénico de letrozol, no revelaron ninguna indicación de genotoxicidad. En un estudio de 104 semanas, en ratas, para evaluar la carcinogenicidad, no se observó ningún tumor relacionado al tratamiento en ratas machos. En las hembras, se observó una reducción de la incidencia de tumores mamarios benignos y malignos, con todas las dosis de letrozol. La administración oral de letrozol a ratas preñadas produjo un leve aumento en la incidencia de malformaciones fetales. Sin embargo, no fue posible demostrar si esas malformaciones fueron consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas del letrozol (inhibición de la biosíntesis de estrógeno) o un efecto directo del mismo.

Las observaciones pre-clínicas se restringieron a aquellas asociadas a la acción farmacológica reconocida, que es la única referencia de la seguridad para el uso humano derivada de los estudios en animales.  
Estos resultados refuerzan las contraindicaciones propuestas en "Contraindicaciones" y "Embarazo y Lactancia".

#### INDICACIONES

Letrozol es el tratamiento de primera elección para el cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas.  
Letrozol está también indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas (natural o artificialmente inducida), que hayan sido tratadas previamente con antiestrogénicos.  
Como terapia pre-operatoria en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localizado, positivo para receptores hormonales, para permitir la subsiguiente cirugía conservadora de mama en mujeres que originalmente no se consideraron candidatas para este tipo de operación. El tratamiento post-quirúrgico subsiguiente debe estar de acuerdo con los estándares actuales.

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Letrozol no se investigó en pacientes con depuración de creatinina < 10mL/min. Se debe considerar cuidadosamente el potencial riesgo/beneficio, para cada paciente antes de administrarlo. En pacientes con insuficiencia hepática grave (escala child pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal fueron aproximadamente el doble de las de voluntarios sanos. Tales pacientes se deben mantener bajo supervisión cuidadosa (vea "farmacocinética").

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

Letrozol está contraindicado durante el embarazo y lactancia.

#### EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y/U OPERAR MÁQUINAS:

Es improbable que el letrozol comprometa la capacidad de las pacientes de conducir vehículos y/u operar máquinas. Sin embargo, se observó cansancio y mareos con el uso del mismo, y por esa razón, las pacientes deben tener cuidado al realizar estas actividades.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios clínicos de interacción con cimetidina y warfarina indican que la co-administración de letrozol con estos fármacos no produce interacciones clínicamente significativas.

Una revisión de los datos de los ensayos clínicos no indicó ninguna evidencia de otra interacción clínicamente relevante con otras drogas comúnmente prescritas.

No existe experiencia clínica, hasta el momento, sobre el uso de letrozol en combinación con otros agentes antineoplásicos.  
Letrozol inhibe, in vitro, la isoenzima 2a6 del citocromo p450 y moderadamente la 2c19. La cyp2a6 no tiene un papel importante en el metabolismo

de la droga. En experimentos in vitro letrozol no fue capaz de inhibir sustancialmente el metabolismo del diazepam (un sustrato de la cyp2c19) en concentraciones aproximadamente 100 veces mayores de las que se observan en el plasma en el ready state (estado de equilibrio). De este modo, es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes con la cyp2c19. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando el letrozol fuera usado concomitantemente con drogas cuya eliminación es dependiente principalmente de estas isoenzimas y cuyo rango terapéutico es estrecho.

#### REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos, las reacciones adversas fueron en su mayoría, de intensidad leve a moderada y raramente lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. Muchas de estas reacciones pueden ser atribuidas a la enfermedad de base o a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ejemplo las olas de calor y el afinamiento del cabello).

La tabla que se adjunta a continuación muestra, en orden decreciente de frecuencia, las reacciones adversas posiblemente relacionadas al fármaco en estudio, de acuerdo con el investigador, y que fueron relatadas con una incidencia mayor al 2 % (tanto para el letrozol como para el acetato de megestrol) en un estudio clínico controlado que comparó letrozol con acetato de megestrol:

Reacciones adversas	Letrozol N=174 %
Cefalea	6.9
Náuseas	6.3
Edema periférico	6.3
Fatiga	5.2
Olas de calor	5.2
Afinamiento del cabello	3.4
Rash (erupción) cutáneo (1)	3.4
Vómitos	2.9
Dispepsia	2.9
Aumento de peso	2.3
Dolores músculo esqueléticos (2)	2.3
Anorexia	2.3
Sangrado vaginal	1.7
Leucorrea	1.7
Constipación	1.7
Mareos	1.1
Aumento del apetito	1.1
Aumento de la sudoración	1.1
Disnea	0.6

- (1) Incluye erupción cutánea eritematosa y erupción cutánea maculopulpar.
- (2) Incluye dolor en los brazos, en las piernas, en la espalda y dolores óseos.
- (3) Incluye tromboflebitis superficial y profunda.

Otras reacciones adversas consideradas posiblemente relacionadas al fármaco y relatadas al menos por 3 pacientes tratados con letrozol, con frecuencia inferior al 2 %, incluyen pérdida de peso y edema generalizado.

#### POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

##### Adultos y pacientes ancianas

La dosis recomendada de letrozol es de 2.5 mg una vez al día. El tratamiento con letrozol debe continuar hasta que la progresión del tumor sea evidente. No es necesario ningún ajuste de dosis para el tratamiento de pacientes ancianas.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

No es necesario ningún ajuste de dosis para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática (depuración de creatinina ≥ 10 mL/min). Sin embargo, las pacientes con insuficiencia hepática grave (escala de Child-Pugh C) se deben mantener bajo cuidadosa supervisión (vea "Farmacocinética").

#### SOBREDOSIS

Se relacionan casos aislados de sobredosis con letrozol. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis, debiéndose proceder al tratamiento sintomático y de soporte.

#### VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

**Fabricado por:** EUROFARMA LABORATORIOS, S.A., Brasil

**Para:** EUROFARMA GUATEMALA, S.A. DE GUATEMALA.

**PARA BOLIVIA:**

**Fabricado por:** EUROFARMA LABORATORIOS S.A.

Sin Palo – Brasil

**En Bolivia Registrado por:** LABORATORIOS EUROFARMA BOLIVIA S.A.

Santa Cruz - Bolivia

**RECURRIR AL MÉDICO SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN O EMPEORAN.**

## PARA URUGUAY:

# Letrozol Eurofarma

## Letrozol 2,5 mg

#### USO ADULTO

##### Uso Oral

#### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **Letrozol Eurofarma®** contiene:

Letrozol..... 2.5 mg  
Excipientes c.s.p..... 1 comprimido  
Explicantes\*: Lactosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio vegetal, hidroxipropil metil celulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio rutilo, óxido de hierro amarillo, agua desionizada.

#### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor no esteroideo de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos). Agente antineoplásico.  
La eliminación del efecto estimalante mediado por los estrógenos es un pre-requisito para la respuesta del tumor en los casos en que el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En mujeres en la posmenopausia, los estrógenos provienen principalmente de la acción de la enzima androstenediona y, sobre todo la androstenediona y la testosterona, a estrona (E1) y estradiol (E2). La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido canceroso puede entonces ser obtenida por la inhibición específica de la enzima aromatasa. Letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa que inhibe la misma por ligarse competitivamente a la fracción hemo del citocromo P450 de la aromatasa, resultando en una reducción de la biosíntesis del estrógeno en todos los tejidos.

En mujeres saludables en la posmenopausia, dosis únicas de 0.1; 0.5 y 2.5 mg de Letrozol, suprimen la estrona y el estradiol sérico en el 75, 78% y en el 78%, respectivamente, en relación con los niveles basales. La supresión máxima se logra entre las 48 y 78 horas.

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, dosis diarias de 0.1 a 5 mg reducen la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75-95% en relación a los niveles basales, en todas las pacientes tratadas. Con dosis de 0.5 mg y superiores, muchos de los niveles de estrona y sulfato de estrona están bajo el límite de detección en los análisis, indicando que hubo una reducción mayor del estrógeno con esas dosis. La reducción del estrógeno se mantuvo durante todo el tratamiento en todas esas pacientes.

Letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la aromatasa. No ha sido observada la disfunción de la esteroideogénesis adrenal. En pacientes en la posmenopausia, tratadas con Letrozol en dosis diarias de 0.1 a 5 mg, no se observaron alteraciones clínicamente significativas en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH o en la actividad de la renina plasmática. El test de estimulación de ACTH realizado luego de las 6 a 12 semanas de tratamiento con dosis diarias de 0.1; 0.25; 0.5; 1; 2.5 y 5 mg no mostró atenuación en la producción de aldosterona y de cortisol. Por lo tanto, la complementación con glucocorticoides y mineralocorticoides no es necesaria.

No se observó ninguna alteración en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) en mujeres saludables en la posmenopausia luego de la administración de dosis únicas de 0.1; 0.5; y 2.5 mg de Letrozol o en las concentraciones plasmáticas de androstenediona de pacientes en la posmenopausia tratadas con dosis diarias de 0.1 a 5 mg, indicando que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no conduce a la acumulación de precursores androgénicos. Los niveles plasmáticos de LH y FSH de las pacientes no son afectados por Letrozol ni la función tiroidea, como se demuestra por la captación de TSH, T4 y T3.

#### PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

##### Absorción

El Letrozol se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal (el promedio de la biodisponibilidad absoluta es de: 99.9%). Los alimentos disminuyen levemente la tasa de absorción (la tmax promedio es de 1 hora en ayuno versus 2 horas con la ingestión de alimentos; con un Cmax promedio de: 129 ± 20.3 nmol/L en ayuno versus 98,7 ± 18,6 nmol/L con la ingestión de alimentos), sin embargo, la intensidad de la absorción (AUC) no fue alterada. Este efecto es de poca importancia sobre la tasa de absorción no siendo considerado como clínicamente significativo. En consecuencia, Letrozol puede ser administrado sin considerar el horario de las ingestas.

##### Distribución

La tasa de asociación del Letrozol a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 60%, principalmente con albúmina (55%). La concentración de Letrozol en los eritrocitos se encuentra en el promedio del 80% de la concentración plasmática. Luego de la administración de 2.5 mg de Letrozol marcado con C<sup>14</sup>, aproximadamente el 82% de la radioactividad en el plasma corresponde al compuesto inalterado. Por lo tanto, la exposición sistémica a los metabolitos es baja. El Letrozol es rápida y extensamente distribuido en todos los tejidos. Con un volumen de distribución aparente en los tejidos en el steady-state (estado de equilibrio) en torno de los 1,8 ± 0,47 L/Kg.

##### Metabolismo y eliminación

El clearance (depuración) metabólico para un metabolito farmacológicamente inactivo, el carbinol, es la principal vía de eliminación del Letrozol (CL<sub>m</sub>=2.1 L/h), aunque sea relativamente lento en comparación al flujo sanguíneo hepático (en torno de los 90 L/h). Se ha descubieruto que las isoenzimas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 son capaces de convertir el Letrozol en su metabolito. La formación de metabolitos de poca importancia no identificados en la excreción renal y fecal directa, desempeñan un papel de poca importancia en la eliminación total del Letrozol. En un periodo de 2 semanas luego de la administración de 2.5 mg de Letrozol marcado con C<sup>14</sup> en voluntarias en la posmenopausia, el 88.2 ± 7.6 % de la radioactividad fue recuperada en la orina y el 3.8 ± 0.9 % de la radioactividad en las heces. Al menos el 75 % de la radioactividad recuperado en la orina dentro de las 216 horas (84.7 ± 7.8 % de la dosis apareció en la forma de glucurónido del metabolito de carbinol, en torno al 9% en la forma de 2 metabolitos no identificados y 6% en la forma de Letrozol inalterado.

La vida media de eliminación terminal aparente en el plasma está en el entorno de los 2 días. Luego de la administración diaria de 2.5 mg, los niveles del steady-state (estado de equilibrio) se alcanzan entre 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en el steady-state (estado de equilibrio) son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones medidas luego de la administración de una única dosis de 2.5 mg, y en sus 1,5 a 2 veces mayores que los valores del steady-state (estado de equilibrio) previstos a partir de las concentraciones medidas luego de una dosis única indicando una leve desviación de la linealidad en la farmacocinética del Letrozol en administración diaria de 2.5 mg. Una vez que los niveles del steady-state (estado de equilibrio) se mantienen inalterados en el curso del tiempo, se puede concluir que no ha acumulación continua del Letrozol. La edad no tiene ninguna influencia sobre la farmacocinética del Letrozol.

##### Poblaciones especiales

En un estudio que involucró voluntarias con diferentes grados de función renal (clearance (depuración) de creatinina en 24 horas de 9 a 116 mL/min), no se detectó ningún efecto sobre la farmacocinética del Letrozol luego de la administración de una dosis única de 2.5 mg. En un estudio similar, que incluyó pacientes con diferentes

