Eurofarma

Código actual: **224932-00** Reemplaza: 217301-00

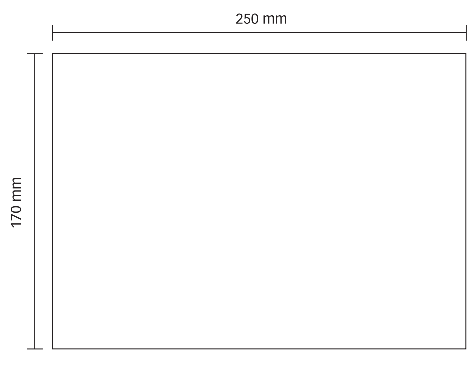
Reemplaza el dibujo anterior por esta, caso esté en su poder.

Producto: BL _ Letrozol 2,5 mg

Dimensional: 250 x 170mm

Fecha: 20/02/14

Unidade de fabricación:



APROVAÇÃO DE DOBRAS - ENGENHARIA	
Bula **DOBRADA**	Bula **ABERTA**

CONTROLE DE CHANGE CONTROL

Código Anterior	Código Actual	Cambio	Terminado
217301-00	224932-00	GED 5840 alteração razão social e novo layout	

APROBACIÓN DE DIBUJO ELECTRONICO

Eurofarma	APROBACIÓN DE DIBUJO ELECTRONICO
ARTES (BRASIL)	
DESENVOLVIMENTO DE EMBALAGEM (BRASIL)	
ENGENHARIA (BRASIL)	
DIRECCION TECNICA	APROBADO – DIRECTOR TÉCNICO – assinatura: By Dmuxi at 12:17 pm, Aug 01, 2014
ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	APROBADO – GARANTÍA DE CALIDAD – assinatura: By Nadia Molina at 12:16 pm, Jul 22, 2014
GERENCIA COMERCIAL	APROBADO – GERENTE COMERCIAL – assinatura: By Eduardo Nuñez at 5:33 pm, Jul 17, 2014

Frente

Eurofarma

Letrozol Eurofarma

Comprimido recubierto de 2,5 mg de Letrozol.
Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

USO ADULTO
Uso Oral

Composición:
Cada comprimido recubierto de Letrozol Eurofarma contiene:
Letrozol .... 2,5 mg
Excipientes c.s.p. .... 1 comprimido
Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio vegetal, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, dióxido de titanio rutilo, óxido de hierro amarillo, agua desionizada.

INFORMACION AL PACIENTE
Acción esperada del medicamento
Letrozol es un agente antineoplásico inhibidor de la biosíntesis de estrógenos.

Indicaciones del Medicamento
Tratamiento de primera elección de cáncer de mama avanzado en mujeres en la posmenopausia.
Letrozol es también indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en la posmenopausia (natural o artificialmente inducida), que hubieran sido tratadas previamente con antiestrógenos.
En la terapia pre-operatoria en mujeres en la posmenopausia con cáncer de mama localizado, positivo para receptores hormonales, para permitir una cirugía posterior conservadora de mama en mujeres que no habían sido consideradas previamente como candidatas para este tipo de cirugía.
El tratamiento posquirúrgico posterior debe estar de acuerdo con los protocolos actuales.

Riesgo del Medicamento
Letrozol está contraindicado en mujeres embarazadas o que estuvieran amamantando o que presenten alergia al Letrozol o a alguno de los componentes de la formulación. Su médico debe ser alertado si usted todavía está menstruando o si sufre de dolencias graves de los riñones.

Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y/o operar máquinas
Es poco probable que Letrozol perjudique la capacidad de las pacientes de dirigir u operar máquinas. No obstante, cansancio y mareos fueron observados con el uso de Letrozol y por esa razón las pacientes deben ser alertadas de que sus capacidades físicas o mentales, necesarias para operar máquinas o dirigir vehículos pueden estar disminuidas.

Restricciones en grupos de riesgo
Embarazo y lactancia
Informe a su médico la ocurrencia de embarazo durante el tratamiento o luego de que este hubiera terminado. Informe a su médico si está amamantando.
Letrozol no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que estuvieran amamantando.
Informe a su médico si aparecieran reacciones colaterales indeseables.
Informe a su médico si usted estuviera haciendo uso de algún otro medicamento.
No use este medicamento sin el conocimiento de su médico. Puede ser peligroso para su salud.

Modo de Uso
Adultas 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. Ningún ajuste de dosis es necesario para el tratamiento de pacientes ancianas.
Pacientes con insuficiencia renal o hepática:
Ningún ajuste de la dosis es necesario para pacientes con insuficiencia hepática o renal (clearence (depuración) de creatinina ≥10 mL/min). Sin embargo pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh escore C) deben ser mantenidos bajo cuidadosa supervisión (vea "Farmacocinética").

Cuidados en la administración
Los comprimidos se deben ingerir con la ayuda de líquido. Si usted se olvidara de tomar una dosis haga como si se hubiera dado cuenta del olvido y tome la dosis. Si estuviera próximo al horario de la dosis siguiente, no tome el comprimido que usted se olvidó y retome el esquema habitual de tratamiento. No tome doble dosis (los dos comprimidos de una sola vez). Siga las órdenes de su médico respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento.

Interrupción del tratamiento
No interrumpa el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

No use el medicamento fuera de la fecha de vigencia. Antes de usar observe el aspecto del medicamento.
Este medicamento no puede ser partido o masticado.

Reacciones Adversas
Letrozol es generalmente bien tolerado, aunque algunas reacciones desagradables pueden ocurrir como dolor de cabeza, náuseas, edemas, cansancio, tuforadas de calor, afinamiento del cabello, alergias cutáneas, vómitos, mala digestión, aumento de peso, dolores musculares, aumento o pérdida del apetito, sangrado vaginal, corrimiento vaginal, constipación, mareos y aumento de la sudoración. Estas reacciones tienen en su mayoría, una intensidad de leve a moderada y raramente son graves o suficientes como para determinar la interrupción del tratamiento. Estas reacciones pueden estar asociadas a la propia enfermedad o surgen por la interrupción de la producción hormonal por el organismo (como las tuforadas de calor y el afinamiento del cabello). Informe a su médico sobre la aparición de reacciones desagradables.

Conducta en Caso de Sobredosis
Solamente se han reportado casos aislados de sobredosis con Letrozol. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis debiéndose proceder a realizar tratamiento sintomático y de suporte.

Condiciones de Conservación
Conservar a temperatura ambiente (entre 15ºC - 30º C).

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Plazo de validez
24 meses a partir de la fecha de fabricación impresa en el estuche.
No utilizar el producto fuera de los plazos de validez impresos en el estuche.

Ingestión concomitante con otras sustancias
Informe a su médico sobre cualquier medicamento que estuviera usando antes del inicio o durante el tratamiento.

NO TOME ESTE MEDICAMENTO SIN EL CONOCIMIENTO DE SU MÉDICO, PUEDE SER PELIGROSO PARA SU SALUD.

INFORMACION TÉCNICA

Características
Farmacodinámicas:
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor no esteroideo de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos). Agente antineoplásico.
La eliminación del efecto estimulante 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 aromatasa que convierte andrógenos adrenales, sobretodo 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.
El Letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa que inhibe la misma por ligarse competitivamente a la fracción hemo de esta subunidad enzimática del citocromo P450, 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 en la posmenopausia 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.
El Letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la aromatasa.
No ha sido observada la disfunción de la esteroidogénesis 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.

Tratamiento de primera línea
Un estudio controlado doble-ciego fue conducido comparando Letrozol 2,5 mg con tamoxifeno como terapia de primera elección en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localizado, avanzado o metastático. En 907 mujeres, Letrozol fue superior comparado con tamoxifeno en relación al tiempo de progresión de la enfermedad (objetivo primario), al índice de respuesta objetiva global, al tiempo de falla del tratamiento y a los beneficios clínicos. Los resultados específicos son presentados en la tabla 1.

Tabla 1:

	Letrozol	Tamoxifeno	p
Tiempo a la 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 a la falla del tratamiento	9,1 meses	5,7 meses	0,0001
Beneficios clínicos	49 %	38%	0,001

La eficacia en el tiempo a la progresión de la enfermedad fue considerablemente superior para Letrozol en comparación con tamoxifeno en el subgrupo de las pacientes con receptores tumorales positivos o desconocido. La tasa de respuesta tumoral objetiva fue significativamente mayor para Letrozol en comparación con tamoxifeno en pacientes con receptores positivos.
En pacientes con receptor desconocido, hubo una tendencia también superior del Letrozol sobre el tamoxifeno (tabla 2):

Tabla 2:

	Letrozol	Tamoxifeno	p
Estado del receptor ER y/o PgR			
Tiempo para la progresión de la enfermedad	9,7 meses	6,0 meses	0,0002
Tasa de respuesta tumoral objetiva	31%	21%	0,003
Receptor desconocido y otros:			
Tiempo a la progresión de la enfermedad	9,2 meses	6,0 meses	0,02
Tasa de respuesta total	29%	19%	0,07

Tratamiento de segunda línea
Dos estudios clínicos controlados fueron realizados comparando 2 dosis de Letrozol (0,5 mg e 2,5 mg) con acetato de megestrol y con aminoglutetimida respectivamente en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratado con anti-estrógenos.
Diferencias estadísticamente significativas fueron observadas en favor del Letrozol 2,5 mg cuando fue comparado con el acetato de megestrol en relación con la tasa de respuesta del tumor (24% vs 16%, p=0,04) y el tiempo para la falla del tratamiento (p=0,04). El tiempo para la progresión no fue significativamente diferente entre las dos sustancias (p=0,2).
En el segundo estudio, Letrozol 2,5 mg fue estadísticamente superior a aminoglutetimida en el tiempo para progresión de la enfermedad (p=0,008), en el tiempo para falla del tratamiento (p=0,003) y la sobre-vida global (p=0,002).
La tasa de respuesta objetiva no fue significantemente diferente entre Letrozol 2,5 mg y aminoglutetimida (p=0,06).

Tratamiento preoperatorio
Se ha realizado un estudio doble-ciego en 337 pacientes randomizados para Letrozol 2,5 mg por 4 meses o tamoxifeno por 4 meses. Hubo 55% de respuesta del tumor en los pacientes tratados con Letrozol frente al 36% de los pacientes tratados con tamoxifeno (p<0,001) según la evaluación clínica. Estos dados fueron confirmados por ultrasonido (p=0,042) y mamografía (p<0,001) aportando una mayor tasa de respuesta conservadora. Esta respuesta fue reiterada en un alto número de pacientes estadísticamente significativo en el grupo de Letrozol que se hicieron elegibles para a ser sometidos a terapia conservadora del tumor de mama (45% de los pacientes en el grupo de Letrozol frente a 35% del grupo de tamoxifeno, p=0,022).

Características Farmacocinéticas:
Absorción
El Letrozol se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal (el promedio de la biodisponibilidad absoluta es de: 99%). Los alimentos disminuyen levemente la tasa de absorción (la tmax promedio es de 1 hora en ayuno versus 2 horas con la ingestión de alimento; 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 entorno del 80% de la concentración plasmática. Luego de la administración de 2,5 mg de Letrozol marcado con C14, 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 (CLm=2,1 L/h), aunque sea relativamente lento en comparación al flujo sanguíneo hepático (en torno de los 90 L/h). Se ha descubierto que las isoenzimas 3A4 e 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 período de 2 semanas luego de la administración de 2,5 mg de Letrozol marcado con C14 en voluntarias en la posmenopausia, 88,2 ± 7,6% de la radioactividad fue recuperada en la orina y 3,8 ± 0,9% en las heces. Un mínimo del 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 son 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 linearidad 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 de pacientes especiales
En un estudio que incluyó 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 única dosis de 2,5 mg. En un estudio similar, que incluyó pacientes con diferentes grados de función hepática, la media de los valores del AUC de las voluntarias con insuficiencia hepática moderada fue 37% mayor que la de pacientes normales, aunque dentro de la franja observada en pacientes sin insuficiencia hepática.
En un estudio comparando las farmacocinéticas de Letrozol luego de una única dosis oral en ocho pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (Child-pugh escore C) con las que aparecen en voluntarios sanos (N=8), el AUC y el t1/2 aumentaron al 95 e 187% respectivamente. Por lo tanto, es de esperar que los pacientes con cáncer de

Verso

mama e insuficiencia hepática grave estuvieran más expuestos a niveles elevados de Letrozol que pacientes sin disfunción hepática grave.
Considerando que en pacientes tratados con 5 o 10 mg/día, ningún aumento de la toxicidad fue observado, la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática parece no estar justificada. No obstante, tales pacientes deben mantenerse bajo una cuidadosa observación.
Adicionalmente, en dos estudios bien controlados incluyendo 359 pacientes con cáncer de mama avanzado, no se observó ningún efecto de insuficiencia renal (clearence de creatinina calculado: 20 – 50 mL/min) o disfunción hepática con esa concentración de Letrozol.

Datos de seguridad preclínicos
En diferentes estudios pre-clínicos, conducidos en animales de especies de referencia, no hubo evidencias de toxicidad sistémica o de órganos blanco.
El Letrozol demostró un bajo grado de toxicidad aguda en roedores expuestos a dosis de hasta 2000 mg/kg. En perros, el Letrozol causó signos de toxicidad moderada con dosis de 100 mg/kg.
En estudios de toxicidad con dosis repetidas, administradas en ratas y perros por un período de hasta 12 meses, los principales efectos observados pueden ser atribuidos a la acción farmacológica del compuesto. En ambas especies, el nivel de la dosis que no provocó reacciones adversas fue de 0,3 mg/kg.
Ambas investigaciones, in vivo e in vitro, para la determinación del potencial mutagénico del Letrozol, no revelaron ningún indicio de genotoxicidad. En un estudio de 104 semanas, en ratas, para evaluar la carcinogenicidad, no se observó tumor relacionado con el tratamiento en ratas macho. 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 resultó en un leve aumento de la incidencia de malformaciones fetales. No obstante no fue posible demostrar si esas malformaciones fueran consecuencia de un efecto indirecto sobre la inhibición de la biosíntesis de estrógenos o un efecto directo del medicamento mismo.
Las observaciones pre-clínicas fueron limitadas a aquellas que estuvieron relacionadas a la acción farmacológica reconocida que es la única referencia de seguridad para uso humano derivada de los estudios animales. Estos resultados refuerzan las contraindicaciones propuestas en "Contraindicaciones" y "Embarazo y lactancia".

INDICACIONES
En el tratamiento de primera elección del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas.
El Letrozol es también indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en la posmenopausia (natural o artificialmente inducida), que hubieran sido tratadas previamente con antiestrógenos.
En el tratamiento preoperatorio en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localizado, positivo para receptores hormonales, para permitir una cirugía posterior conservadora de mama en aquellas mujeres que no habían sido consideradas candidatas para este tipo de cirugía. El tratamiento luego de la cirugía debe realizarse según las guías actuales.
Indicado en:
El tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz con receptores hormonales positivos en mujeres posmenopáusicas.
La extensión del tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz en mujeres posmenopáusicas que han recibido tamoxifeno durante los primeros 5 años.
El tratamiento de primera línea del cáncer de mama localmente avanzado o metastático en mujeres posmenopáusicas con receptor hormonal positivo o desconocido.
Tratamiento de segunda línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad a luego de la terapia anti-estrogénica.

CONTRAINDICACIONES
HIPERSENSIBILIDAD A LA SUSTANCIA ACTIVA O A CUALQUIERA DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN. PRE-MENOPASIA ENDOCRINA, EMBARAZO Y LACTANCIA.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
EL LETROZOL NO HA SIDO INVESTIGADO EN PACIENTES CON CLEARANCE (DEPURACIÓN) DE CREATININA < 10 ML/MIN. SE DEBE CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE EL POTENCIAL DE RIESGO BENEFICIO EN CADA PACIENTE ANTES DE ADMINISTRAR LETROZOL. EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE (CHILD-PLUGH ESCORE C) TANTO LA EXPOSICIÓN SISTÉMICA COMO LA VIDA MEDIA FINAL FUERON APROXIMADAMENTE EL DOBLE CUANDO SE COMPARARON CON VOLUNTARIAS SANAS. ESTAS PACIENTES DEBEN MANTENERSE BAJO ESTRICTA VIGILANCIA (VEA "FARMACOCINÉTICA").
EL USO DE LETROZOL PUEDE OCASIONAR REDUCCIONES EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO). DEBE PRESTARSE ATENCIÓN A LA VIGILANCIA DE LA DMO. UN ESTUDIO QUE EVALUÓ LA SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE COMPARÓ EL EFECTO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) DE LA COLUMNA LUMBAR (L2L4) DEL LETROZOL CON EL TAMOXIFENO. LUEGO DE 24 MESES SE MOSTRÓ UNA DISMINUCIÓN PROMEDIO DE LA DMO EN LA COLUMNA LUMBAR DEL 4,1 % CON EL LETROZOL EN COMPARACIÓN CON UN AUMENTO MEDIO DEL 0,3 % CON EL TAMOXIFENO (DIFERENCIA = 4,4 %) (P<0,0001). LOS RESULTADOS ACTUALIZADOS DE LA DMO EN EL CURSO DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEMOSTRARON QUE EN 2 AÑOS LOS PACIENTES QUE RECIBIERON LETROZOL REDUJERON EN PROMEDIO UN 3,8 % LA DMO EN CADERA EN COMPARACIÓN CON UNA DISMINUCIÓN DEL 2,0 % EN EL GRUPO PLACEBO. LOS CAMBIOS EN LA DMO EN COLUMNA LUMBAR CON LETROZOL Y EN LOS GRUPOS CON PLACEBO NO FUERON SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTES. EN EL ENSAYO CLÍNICO QUE PROBÓ LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE, LA INCIDENCIA DE FRACTURAS ÓSEAS FUE 13,8 % EN EL CASO DE LETROZOL Y 10,5 % PARA EL TAMOXIFENO. LA INCIDENCIA DE OSTEOPOROSIS FUE 5,1 % EN EL CASO DE LETROZOL Y 2,7 % CON TAMOXIFENO. EN LA EXTENSIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE, LA INCIDENCIA DE FRACTURAS ÓSEAS FUE 13,3 % EN EL CASO DE LETROZOL Y 7,8 % PARA PLACEBO. LA INCIDENCIA DE OSTEOPOROSIS FUE 14,5 % EN EL CASO DE LETROZOL Y 7,8 % PARA PLACEBO.
DEBE CONSIDERARSE LA POSIBILIDAD DE CONTROLAR LA CONCENTRACIÓN DE COLESTEROL. EN UN ESTUDIO CLÍNICO SOBRE EL TRATAMIENTO ADYUVANTE, LA HIPERCOLESTEROLEMIA FUE REPORTADA EN EL 52,3 % DE LOS PACIENTES TRATADOS CON LETROZOL Y 28,6 % DE LOS PACIENTES CON TAMOXIFENO. LA HIPERCOLESTEROLEMIA GRADO 3-4 FUE REPORTADA EN 0,4 % DE LOS PACIENTES CON LETROZOL Y 0,1 % DE LOS PACIENTES CON TAMOXIFENO. TAMBIÉN SE OBSERVÓ UN INCREMENTO DE ≥1.5 X ULN EN EL COLESTEROL TOTAL (GENERALMENTE NO EN AYUNAS) EN EL 8.2% DE LOS PACIENTES CON LETROZOL VS 3,2 % CON TAMOXIFENO. FUE NECESARIA LA MEDICACIÓN HIPOLIPEMIANTE EN EL 25% DE LOS PACIENTES CON LETROZOL EN COMPARACIÓN CON EL 16% DE LOS TRATADOS CON TAMOXIFENO
LOS PACIENTES CON CIRROSIS E INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE A LOS QUE SE LES ADMINISTRÓ UNA DOSIS DE 2,5 MG DE LETROZOL, EXPERIMENTARON UNA EXPOSICIÓN A LA MEDICACIÓN APROXIMADAMENTE DEL DOBLE QUE LOS VOLUNTARIOS SANOS CON FUNCIÓN HEPÁTICA NORMAL. POR LO TANTO, SE RECOMIENDA UNA REDUCCIÓN DE LA DOSIS PARA ESTA POBLACIÓN. EL EFECTO DEL LETROZOL SOBRE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON CÁNCER Y NIVELES ELEVADOS DE BILIRRUBINA NO HA SIDO DETERMINADA.
DEBIDO A QUE LA FATIGA, MAREO Y SOMNOLENCIA HAN SIDO REPORTADOS CON EL USO DE LETROZOL, SE RECOMIENDA PRECAUCIÓN AL CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS HASTA QUE SE SEPA COMO REACCIONA EL PACIENTE CON EL USO DE LETROZOL.
NO FUE EVIDENTE EN RELACIÓN CON LA DOSIS DE LETROZOL NINGÚN EFECTO EN LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO CLÍNICO Y HEMATOLÓGICO. UNA MODERADA DISMINUCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD3 Y CD4, DE DUDOSA IMPORTANCIA CLÍNICA, FUERON OBSERVADOS EN ALGUNOS PACIENTES CON 2,5 MG DE LETROZOL. ESTA DEPRESIÓN FUE TRANSITORIA EN APROXIMADAMENTE LA MITAD DE LOS AFECTADOS. DOS PACIENTES CON LETROZOL DESARROLLARON TROMBOCITOPENIA AUNQUE LA RELACIÓN CON LA DROGA NO QUEDA CLARO. LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO POR LAS ALTERACIONES DE LABORATORIO FUE POCO FRECUENTE.

EMBARAZO Y LACTANCIA
EL LETROZOL ESTÁ CONTRAINDICADO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

EFECTO SOBRE LAS HABILIDADES PARA OPERAR MÁQUINARIA PELIGROSA Y/O CONDUCIR VEHÍCULOS
ES POCO PROBABLE QUE EL LETROZOL COMPROMETA LAS HABILIDADES PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y/O OPERAR MAQUINARIA PELIGROSA. NO OBSTANTE, SE DETECTARON FATIGA Y MAREOS CON EL USO DE LETROZOL, LAS PACIENTES DEBEN POR LO TANTO TENER CUIDADO AL OPERAR MÁQUINARIA PELIGROSA O CONDUCIR VEHÍCULOS.

INTERACIONES MEDICAMENTOSAS
LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DE INTERACCIÓN CON CIMETIDINA Y WARFARINA INDICAN QUE LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE CON LETROZOL DE ESTOS FÁRMACOS NO RESULTÓ EN INTERACCIONES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS.
UNA REVISIÓN DE LOS DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS NO INDICÓ NINGUNA EVIDENCIA DE OTRA INTERACCIÓN CLÍNICAMENTE RELEVANTE CON OTRAS DROGAS COMÚNMENTE PRESCRIPTAS. NO EXISTE EXPERIENCIA CLÍNICA HASTA EL MOMENTO SOBRE EL USO DE LETROZOL EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS.
EL LETROZOL INHIBE IN VITRO, LA ISOENZIMA 2A6 DEL CITOCROMO P450 Y MODERADAMENTE LA 2C19. EL 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 QUE LAS OBSERVADAS EN EL PLASMA EN STEADY-STATE (ESTADO DE EQUILIBRIO). POR ESTA RAZÓN ES IMPROBABLE QUE OCURRAN INTERACCIONES CLÍNICAMENTE RELEVANTES CON CYP2C19.
POR LO TANTO, SE DEBE TENER CAUTELA CUANDO EL LETROZOL SEA UTILIZADO EN ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE CON DROGAS CUYA ELIMINACIÓN SEA DEPENDIENTE DE ESTAS ISOEZIMAS Y CUYO ÍNDICE TERAPÉUTICO SEA ESTRECHO.

REACCIONES COLATERALES
EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS LAS REACCIONES COLATERALES FUERON EN GENERAL DE INTENSIDAD LEVE A MODERADA Y RARAMENTE LO SUFICIENTEMENTE GRAVES PARA DETERMINAR QUE EL TRATAMIENTO DEBA DISCONTINUARSE. MUCHAS DE LAS REACCIONES COLATERALES PUEDEN SER ATRIBUIDAS TANTO A LA ENFERMEDAD DE FONDO COMO A LAS CONSECUENCIAS FARAMACOLÓGICAS NORMALES DE LA PRIVACIÓN DE ESTRÓGENOS (POR EJEMPLO LAS TUFORADAS Y EL AFINAMIENTO DEL CABELLO). LA TABLA SIGUIENTE MUESTRA EN ORDEN DECRECIENTE DE FRECUENCIA LAS REACCIONES COLATERALES POSIBLEMENTE RELACIONADAS CON EL FÁRMACO EN ESTUDIO DE ACUERDO A LOS INVESTIGADORES, Y QUE FUERON RELATADAS CON INCIDENCIA SUPERIOR AL 2% (TANTO PARA EL LETROZOL COMO PARA EL ACETATO DE MEGESTROL) EN UN ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO QUE COMPARÓ EL LETROZOL (2.5 MG POR DÍA) CON ACETATO DE MEGESTROL (160MG POR DÍA) DURANTE 33 MESES

	Letrozol N=174 %	Acetato de megestrol N=189 %
Cefalea	6,9	4,8
Náusea	6,3	4,2
Edema periférico	6,3	3,7
Fatiga	5,2	6,3
Tuforadas	5,2	3,7
Adelgazamiento de cabellos	3,4	1,1
Rush (erupción) cutáneo (1)	3,4	0,5
Vómito	2,9	1,6
Dispepsia	2,9	1,6
Aumento de peso	2,3	8,5
Dolores músculo esqueléticos(2)	2,3	1,1
Anorexia	2,3	1,1
Sangrado vaginal	1,7	3,2
Leucorea	1,7	2,6
Constipación	1,7	2,1
Mareos	1,1	3,7
Aumento de apetito	1,1	3,7
Aumento sudoración	1,1	2,1
Disnea	0,6	5,8
Tromboflebitis (3)	0,6	3,7
Pequeño sangrado intermenstrual	0,6	2,1
Hipertensión	0	2,6
Prurito	0	2,6

(1) – Incluye erupción cutánea eritematosa y máculopapular.
(2) – Incluye dolores en los brazos, piernas, espalda y dolores óseos.
(3) - Incluye tromboflebitis superficial e profunda.

Otras reacciones colaterales, consideradas posiblemente relacionadas con el fármaco y relatadas como mínimo en 3 pacientes tratados con Letrozol con frecuencia menor al 2% incluyen pérdida de peso y edema generalizado.
En los estudios de seguridad del tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz durante 60 meses con un seguimiento de seguridad por 73 meses, las fracturas (10.1% vs 7.1%), los infartos de miocardio (1.0% vs 0.5%) y las artralgias (25.2% vs 20.4%) fueron más frecuentes con Letrozol que con tamoxifeno. En el seguimiento las fracturas (13.8% vs 10.5%) fueron más frecuentes con Letrozol.
En un estudio de fase 3 con 262 mujeres posmenopáusicas en tratamiento adyuvante por cáncer de mama precoz con receptores estrogénicos positivos, a pesar que la densidad ósea lumbar disminuyó 4.1% con Letrozol y aumentó 0.3% con tamoxifeno, ninguna paciente se hizo osteoporótica y solo una que era osteopénica desarrolló osteoporosis con Letrozol. En los 2 años del estudio, las fracturas fueron 4% con Letrozol y 6% con tamoxifeno y 12% de las pacientes tratadas con Letrozol tuvieron al menos una determinación de colesterol mayor que la basal contra 4% de tamoxifeno.
En los estudios de extensión del tratamiento adyuvante por 28 meses, las reacciones que fueron significativamente diferentes de placebo fueron tuforadas, artralgias/artritis y mialgias mientras que los auto-reportes de osteoporosis fueron también mayores en las pacientes con Letrozol que con tamoxifeno 6.9% vs 5.5%. En los estudios de extensión del tratamiento adyuvante por 60 meses una mayor incidencia de fracturas se observó con Letrozol 10.4% contra 5.8% de placebo así como una mayor incidencia de osteoporosis 12.2% contra 6.4%. También en el seguimiento por 62 meses la aparición de nuevas fracturas fue 13.3% para Letrozol y 7.8% para placebo con una mayor incidencia de osteoporosis del 14.5% con Letrozol contra 7.8% con placebo. Durante este periodo de seguimiento de 5 años no se registraron diferencias significativas en el lipidograma de las pacientes tratadas con Letrozol en comparación con placebo.
En un estudio con 455 pacientes tratadas por 11 meses por cáncer de mama avanzado con Letrozol como primera línea, la incidencia de reacciones adversas fue similar a tamoxifeno siendo las más frecuentemente reportadas dolor óseo, tuforadas, dolor de espalda, náuseas, artralgias y disnea.
En los estudios de tratamiento como segunda línea para el cáncer avanzado de mama en comparación con megestrol y aminoglutetimida no se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas entre las dosis de Letrozol de 2.5 mg y 5 mg. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves a moderadas en todos los grupos terapéuticos y en general fue imposible distinguir cuales eran debidas al tratamiento, al cáncer, a la deprivación estrogénica o a enfermedad intercurrente.
En el tratamiento de primer y segunda línea para el cáncer avanzado de mama junto con las experiencias post-marketing se reportaron cataratas, irritación ocular, palpitaciones, insuficiencia cardiaca, taquicardia, disestesias, trombosis arterial, compromiso de la memoria, irritabilidad, nerviosismo, urticaria, polaquiuria leucopenia, estomatitis dolorosa por cáncer, fiebre, flujo vaginal, aumento del apetito, sequedad de piel y mucosa, sed y disturbios del gusto.
En las experiencias post-marketing se ha reportado visión borrosa, aumento de las enzimas hepáticas, angioedema, reacciones anafilácticas, necrolisis tóxica epidérmica, eritema multiforme y hepatitis.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
En mujeres adultas y pacientes ancianos 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. Ningún ajuste de la dosis es necesario para el tratamiento de pacientes ancianos.
Pacientes con insuficiencia renal o hepática: Ningún ajuste de la dosis es necesario para pacientes con insuficiencia hepática o renal (clearance (depuración) de creatinina ≥ 10 mL/min). No obstante, las pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh escore C) deben ser mantenidas bajo cuidadosa observación (vea "Farmacocinética").
La seguridad y eficacia en la población pediátrica no ha sido establecida.
En la población anciana no se han observado diferencias de seguridad y eficacia en comparación con las pacientes más jóvenes. No obstante la mayor sensibilidad en algunas pacientes ancianas no puede ser descartada, ya que las reacciones colaterales son mayormente reportadas en este grupo.

Sobredosis
Casos aislados de sobredosis con Letrozol fueron relatados. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis debiéndose proceder al tratamiento sintomático y de soporte del paciente.

Nº de lote, fecha de fabricación y plazo de validez: VER EN EL ESTUCHE.
Para su seguridad mantenga este envase hasta el uso total del medicamento.

Centro de información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) – Tel: 1722

Eurofarma

Elaborado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Ver. José Diniz, 3465 - San Pablo – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Industria Brasilera

Representante:
EUROFARMA URUGUAY S.A.
Democracia 2132
Tel.: 2401 5454-Fax.: 2402 0808
Montevideo – Uruguay

224932 (02/14) - (A)
Pharmacode: 34