

# Letrofarm

## Letrozol 2,5 mg



GP Pharm

Comprimidos recubiertos - USO ORAL

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Letrozol 2,5 mg  
Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Almidón de maíz; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio; cobertura blanca base acuosa; Oxido de hierro amarillo, c.s.

Código ATC: L02BG04

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos).

### INDICACIONES

LETOFARM está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadio temprano, en mujeres postmenopáusicas, con receptor hormonal positivo. LETROFARM está indicado para el tratamiento adyuvante extendido, del cáncer de mama en estadio temprano, en mujeres postmenopáusicas que han recibido, durante 5 años, un tratamiento adyuvante con tamoxifeno. LETROFARM está indicado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con receptor hormonal positivo o desconocido, en mujeres postmenopáusicas. LETROFARM está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas con progresión de la enfermedad luego de terapia antiestrogénica.

### DESCRIPCIÓN

Letrozol es un agente antineoplásico, que actúa como potente agente inhibidor de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos).

### POSOLOGÍA

Pacientes adultos y gerontes: la dosis recomendada de Letrozol es de 2.5 mg una vez por día. El tratamiento con Letrozol debe continuar hasta que la progresión de la neoplasia sea evidente. No se requiere ajuste de dosis en las pacientes gerontes.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Letrozol inhibe la aromatasa, la enzima que cataliza el paso final de la síntesis de estrógenos de una forma selectiva y competitiva sin otros efectos agonistas o antagonistas de otros esteroides. La formación de esteroides adrenales no es afectada por letrozol. En las mujeres postmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos circulantes es la conversión de andrógenos a estrógenos por la aromatasa de los tejidos periféricos, sobre todo de la grasa. La inhibición de la aromatasa ocasiona una reducción de estrógenos superior a la que se consigue por ablación quirúrgica de los ovarios. La inhibición de la biosíntesis de estrógenos es una de las formas de restringir el crecimiento tumoral en tumores dependientes de estrógenos. El tratamiento crónico con letrozol reduce las concentraciones de estrógenos circulantes en un 80% y el fármaco también es capaz de inhibir la producción de estrógenos en la célula tumoral. El letrozol no tiene ningún efecto sobre la función del sistema nervioso central, autonómico o neuromuscular.

### FARMACOCINÉTICA

La absorción de letrozol es rápida, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas normalmente dentro de las 2 horas siguientes a su administración (en ayunas). Letrozol se elimina lentamente con una vida media de eliminación plasmática de 40 a 50 horas. Los alimentos disminuyen ligeramente la tasa, pero no la extensión de la absorción. No se espera que este ligero cambio en la tasa de absorción origine un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio durante el tratamiento diario con un comprimido de letrozol. Aproximadamente el 90-95% de las concentraciones plasmáticas de letrozol en estado de equilibrio se obtienen después de 7 dosis, según estudios publicados. No existe evidencia de que los parámetros farmacocinéticos de letrozol sean dependientes del tiempo o de la dosis. La farmacocinética de letrozol es independiente de la edad en mujeres posmenopáusicas. No se ha estudiado la farmacocinética en niños. Solamente el 40% de letrozol se une a las proteínas plasmáticas. Letrozol es ampliamente metabolizado en mujeres postmenopáusicas, excretándose inalterado menos del 10% de la dosis en orina durante las 72 horas después de su

administración. El metabolismo de letrozol se produce por N-dealquilación, hidroxilación y glucuronidación, excretándose los metabolitos principalmente por vía renal. El metabolito principal en plasma no inhibe la aromatasa. El clearance aparente de letrozol por vía oral en voluntarios con cirrosis hepática estable o insuficiencia renal estuvo comprendido en el rango observado en voluntarios sanos. No parece, por lo tanto, que sean necesarios reajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

### TOXICIDAD

**Toxicidad aguda:** según estudios publicados de toxicidad aguda en roedores, la dosis letal media de letrozol fue superior a 100 mg/kg/día por vía oral y a 50 mg/kg/día por vía intraperitoneal. Según estudios publicados, un estudio de toxicidad aguda oral en el perro, la dosis letal media fue superior a 45 mg/kg/día. **Toxicidad crónica:** Según estudios publicados de toxicidad a dosis múltiples que se realizaron en ratas y perros, no fueron establecidos los niveles de no efecto de letrozol, pero los efectos observados a dosis baja (1 mg/kg/día) y a dosis media (3 mg/kg/día, en perro; 5 mg/kg/día, en rata) se relacionaron con las propiedades farmacológicas o de inducción enzimática de letrozol y no estuvieron acompañados por cambios significantes tóxicos o degenerativos. **Mutagenicidad:** estudios de toxicología genética con letrozol muestran que no es mutagénico ni clastogénico. **Toxicología reproductiva:** la administración oral de letrozol a ratas y conejos hembras preñadas, según estudios publicados, no causó efectos teratogénicos a dosis de hasta 1,0 y 0,2 mg/kg/día, respectivamente. Los efectos observados (aumento en el tamaño placentario de ratas y fracaso de la preñez en conejos hembra) estaban relacionados con la acción farmacológica del compuesto. La supervivencia de las camadas de ratas tratadas con letrozol a dosis de 0,02 mg/kg/día y superiores (a partir del día 17 de preñez hasta el día 22 después del parto) estuvo comprometida. Estos efectos estaban relacionados con los efectos farmacológicos del compuesto sobre el parto. No existieron efectos adversos en el comportamiento ni en la actividad reproductiva de la primera descendencia atribuibles al tratamiento materno con letrozol. **Carcinogénesis:** Según estudios publicados, un estudio de oncogenicidad a 2 años



**GP Pharm**

en rata originó un incremento en la incidencia de neoplasias hepáticas y pólipos uterinos del estroma en hembras y de adenomas del tiroides en machos sólo a dosis altas (25 mg/kg/día).

Estos cambios se presentaron a una dosis que representa 100 veces la exposición obtenida con las dosis terapéuticas humanas, y no se consideran clínicamente relevantes con el tratamiento de pacientes con letrozol. Un estudio de oncogenicidad a 2 años en ratón originó la inducción de tumores benignos de ovario y una alteración en la incidencia de neoplasias linforreticulares (menos sarcomas histiocíticos en hembras y más fallecimientos como resultado de los linfomas).

Estos cambios se consideran efectos específicos de la inhibición de la aromatasa en ratón y no son clínicamente relevantes en el tratamiento de pacientes con letrozol.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Premenopausia, embarazo, lactancia.

#### EFFECTOS COLATERALES

En general, Letrozol ha sido siempre bien tolerado en todos los estudios como tratamiento de primera y segunda línea de la neoplasia de mama avanzada. Aproximadamente un tercio de las pacientes tratadas con Letrozol pueden experimentar reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos fueron los sofocos (10.8%), las náuseas (6.9%) y la fatiga (5.0%). Muchas reacciones adversas pueden ser atribuidas a las consecuencias normales de la privación de estrógenos (por ej.: los sofocos, la alopecia y el sangrado vaginal). Otras reacciones adversas comúnmente descritas son las cefaleas, aumento de peso y los edemas periféricos.

#### PRECAUCIONES

Letrozol no se ha investigado en pacientes con clearance de creatinina < 10 ml/min. La relación riesgo/beneficio potencial para estas pacientes debe ser cuidadosamente evaluada antes de la administración de Letrozol. En pacientes con alteración severa de la función hepática la exposición sistémica y la vida media terminal se duplicaron comparadas con las voluntarias sanas. Estas pacientes deben, por lo tanto, estar bajo estricto control médico.

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

Letrozol está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacción con la cimetidina y la warfarina indican que la administración conjunta de Letrozol con estas drogas no tiene efectos clínicamente significativos. La revisión de la base de datos de ensayos clínicos indicó que no había evidencias de otras interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos de prescripción común. No existe experiencia clínica hasta la fecha acerca del uso de Letrozol en combinación con otros agentes antineoplásicos.

#### REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de los sucesos adversos observados fueron suaves a moderados. Generalmente no fue posible distinguir reacciones adversas causadas por tratamiento de las consecuencias del cáncer de mama metastásico de la paciente.

*Efectos Hematológicos:* no se reportaron cambios significativos en los parámetros hematológicos durante la terapia con letrozol oral en un estudio Fase I involucrando pacientes con cáncer de mama avanzado.

*Efectos Cardiovasculares:* la presión sanguínea no se ha alterado significativamente durante la terapia con letrozol oral.

*Efectos en el Sistema Nervioso Central:* cefalea, típicamente suave, ha sido un efecto adverso común asociado con letrozol oral.

*Dermatológicos:* Enrojecimientos calientes, rash, prurito

*Gastrointestinales:* Náusea, vómitos, constipación, diarrea, dolor abdominal, anorexia, dispepsia.

*Músculoesquelético:* artralgias.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia clínica en casos de sobredosis accidental.

En estudios realizados con animales, el letrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han llevado a cabo ensayos clínicos con varias dosificaciones de letrozol. Se han suministrado hasta 60 mg en una sola dosis a hombres sanos voluntarios y hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y estas dosificaciones fueron bien toleradas. No se ha establecido una sola dosis de letrozol que provoque síntomas que resulte una amenaza para la vida.

No hay antídoto específico para sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. Al tratar una sobredosis, se debe considerar la posibilidad de que se hayan administrado múltiples agentes.

Si la paciente está conciente pueden producirse vómitos. Una diálisis puede

resultar de ayuda porque letrozol no se une en gran medida a las proteínas. Se indica un cuidado de apoyo general, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales y una observación constante del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:** Tel. (011) 4962-666 / 2247

**Hospital A. Posadas:** Tel. (011()) 4654-6648 / 4658-7777

#### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

#### CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente no mayor de 30°C.

#### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica".**

Ante cualquier duda llamar al 0800-777-0018

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 55.446

Elaborado en: E. de las Carreras 2469, Beccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

#### GP Pharm S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Septiembre de 2010



**GP Pharm**



**"Este medicamento es libre de gluten"**

20230V - 02