

LETROZOL 2,5mg BIOETHIC	
Letrozol 2,5mg	
Comprimidos recubiertos	
	
USO ORAL	VENTA BAJO RECETA
USO ADULTO	
	

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol.....2,5mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón, hipromelosa, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio, estearato de magnesio, amarillo Opadry (hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo).

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

1. INDICACIONES

- Tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama precoz con receptores hormonales positivos.

- Tratamiento adyuvante extendido del cáncer de mama temprano en mujeres posmenopáusicas que han recibido terapia adyuvante estándar previa con tamoxifeno durante 5 años.

- Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado dependiente de hormonas en mujeres posmenopáusicas.

- Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas (inducido de forma natural o artificial) que hayan sido tratadas previamente con antiestrógenos.

- Terapia preoperatoria en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales localmente avanzado, con la intención de permitir la cirugía conservadora de la mama en aquellas mujeres que originalmente no fueron consideradas candidatas para este tipo de cirugía. El tratamiento posquirúrgico posterior debe seguir el cuidado estándar.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la aromatasa no esteroideo (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos); agente antineoplásico (código ATC: L02B G04).

Mecanismo de acción

La eliminación del efecto estimulante mediado por estrógenos es un requisito previo para una respuesta tumoral, en los casos en que el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En las mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se derivan principalmente de la acción de la enzima aromatasa que convierte los andrógenos suprarrenales, en particular la androstenediona y la testosterona, en estrona (E1) y estradiol (E2). Por lo tanto, la supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido neoplásico puede lograrse mediante la inhibición específica de la enzima aromatasa.

Letrozol es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo. Inhibe la enzima aromatasa al unirse competitivamente a la porción hemo de la subunidad del citocromo P450 de la enzima, lo que da como resultado una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.

Farmacodinamia

En mujeres posmenopáusicas sanas, dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol suprimen la estrona y el estradiol séricos en un 75% a 78% y 78%, respectivamente, desde los valores basales. La supresión máxima se logra en 48 a 78 horas.

En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, las dosis diarias de 0,1 a 5 mg suprimieron las concentraciones plasmáticas de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75 a 95 % del valor inicial en todos los pacientes tratados. A dosis de 0,5 mg y superiores, muchos valores de estrona y sulfato de estrona están por debajo del límite de detección en los análisis, lo que indica que con estas dosis se logra una mayor supresión de estrógenos. La supresión de estrógenos se mantuvo durante el tratamiento en todos estos pacientes.

Letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la aromatasa. No se ha observado disfunción de la esteroidogénesis suprarrenal. En pacientes posmenopáusicas tratadas con dosis diarias de letrozol de 0,1 a 5 mg, no hubo cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH o actividad de renina plasmática. El test de estimulación con ACTH realizado a las 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 indicó ninguna atenuación en la producción de aldosterona o cortisol. Por lo tanto, la suplementación con glucocorticoides y mineralocorticoides no es necesaria.

No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) en mujeres posmenopáusicas sanas después de la administración de dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol o en las concentraciones plasmáticas de androstenediona entre pacientes posmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg, lo que indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no conduce a la acumulación de precursores de andrógenos. Los niveles plasmáticos de LH y FSH de los pacientes no se ven afectados por letrozol o la función tiroidea, según lo evaluado por la captación de TSH, T4 y T3.

Farmacocinética

Absorción

Letrozol se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). La alimentación disminuye ligeramente la tasa de absorción (tmax media: 1 hora en ayunas frente a 2 horas después de la alimentación; y Cmax media: 129 ± 20,3 nmol/L en ayunas frente a 98,7 ± 18,6 nmol/L después de la alimentación), pero el grado de absorción (ASC) no se cambia. El efecto menor sobre la tasa de absorción no se considera clínicamente relevante y, por lo tanto, letrozol puede administrarse independientemente de las comidas.

Distribución

La tasa de unión de letrozol a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 60 %, principalmente a la albúmina (55 %). La concentración de letrozol en eritrocitos es de alrededor del 80% de la concentración plasmática. Tras la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con 14C, aproximadamente el 82% de la radiactividad en plasma correspondió al compuesto inalterado. Por lo tanto, la exposición sistémica a los metabolitos es baja. Letrozol se distribuye rápida y extensamente a los tejidos. Su volumen aparente de distribución en estado estacionario es de alrededor de 1,87 ± 0,47 L/kg.

Biotransformación/metabolismo

El aclaramiento metabólico de un metabolito farmacológicamente inactivo, el carbinol, es la vía principal de eliminación de letrozol (CLm = 2,1 l/h), pero es relativamente lento en comparación con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 90 l/h). Se descubrió que las isoenzimas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 podían convertir letrozol en este metabolito.

La formación de metabolitos menores no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan un papel menor en la eliminación total de letrozol. En un período de 2 semanas después de la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con 14C a voluntarias posmenopáusicas sanas, el 88,2 ± 7,6 % de la radiactividad se recuperó en la orina y el 3,8 ± 0,9 % en las heces. Al menos el 75 % de la radiactividad recuperada en la orina en 216 horas (84,7 ± 7,8 % de la dosis) se atribuyó al metabolito glucurónico carbinol, alrededor del 9 % a 2 metabolitos no identificados y el 6 % al letrozol inalterado.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal aparente en plasma es de alrededor de 2 a 4 días. Después de la administración diaria de 2,5 mg, los niveles de estado estacionario se alcanzan en 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de una dosis única de 2,5 mg, y son 1,5 a 2 veces mayores que los valores en estado estacionario (estado estacionario) predichos a partir de las concentraciones medidas después de una dosis única, lo que indica una ligera no linealidad en la farmacocinética de letrozol en administraciones diarias de 2,5 mg. Dado que los niveles de estado estacionario se mantienen a lo largo del tiempo, se puede concluir que no hay una acumulación continua de letrozol.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de letrozol fue proporcional a la dosis después de dosis orales únicas de hasta 10 mg (rango de dosis: 0,01 a 30 mg) y después de dosis diarias de hasta 1,0 mg (rango de dosis: 0,1 a 5 mg). Después de una dosis oral única de 30 mg hubo un aumento ligeramente más proporcional en el valor de AUC. Con dosis diarias de 2,5 y 5 mg, los valores de AUC aumentaron aproximadamente 3,8 y 12 veces en lugar de 2,5 y 5 veces, respectivamente, en comparación con la dosis de 1,0 mg/día. La dosis recomendada de 2,5 mg/día puede ser, por tanto, una dosis umbral, en la que se hace evidente un inicio de sobre proporcionalidad, mientras que a 5 mg/día, la sobre proporcionalidad es más pronunciada. Es probable que el exceso de proporcionalidad de la dosis sea el resultado de una saturación de los procesos metabólicos de eliminación. Se lograron niveles estables después de 1 a 2 meses, en todos los regímenes de dosificación probados (0.1-5.0 mg por día)

Poblaciones especiales

Mayores

La edad no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de letrozol.

Insuficiencia renal

En un estudio en el que participaron 16 voluntarias posmenopáusicas con diversos grados de función renal [depuración de creatinina en 24 horas de 9 a 116 ml/min], no se detectó ningún efecto sobre la exposición farmacocinética sistémica de letrozol después de una dosis única de 2,5 mg. Además del estudio, para evaluar la influencia de la insuficiencia renal en letrozol, se realizó un análisis de covarianza de los datos de dos estudios principales (Estudio AR/BC2 y Estudio AR/BC3). El aclaramiento de creatinina calculado (CLcr) [rango AR/BC2 del estudio: 19 a 187 ml/min; Rango de estudio AR/BC3: 10 a 180 ml/min] no mostró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles mínimos de letrozol en plasma en el estado estacionario (Cmin). Además, los datos del Estudio AR/BC2 y el Estudio AR/BC3 en cáncer de mama metastásico de segunda línea no mostraron evidencia de una reacción adversa de letrozol en CLcr o un deterioro de la función renal.

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (CLcr ≥ 10 ml/min). Se dispone de poca información en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <10 ml/min).

Insuficiencia hepática

En un estudio similar en el que participaron sujetos con diversos grados de función hepática, los valores medios de AUC de voluntarios con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh B) fueron un 37 % más altos que los de los sujetos normales, pero aún dentro del rango observado. individuos sin función alterada. En un estudio que comparó la farmacocinética de letrozol después de una dosis oral única en ocho pacientes con cirrosis hepática e insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh C) con los administrados a voluntarios sanos (n = 8), el AUC y el t1/2 aumentaron al 95 y 187 %, respectivamente. Por lo tanto, se espera que los pacientes con cáncer de mama e insuficiencia hepática grave estén más expuestos a niveles elevados de letrozol que los pacientes sin disfunción hepática grave.

Sin embargo, dado que en los pacientes tratados con 5 o 10 mg/día no se observó un aumento de la toxicidad, no parece estar justificada una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave; sin embargo, dichos pacientes deben mantenerse bajo estrecha supervisión. Además, en dos estudios bien controlados en los que participaron 359 pacientes con cáncer de mama avanzado, no se encontró ningún efecto de insuficiencia renal [depuración de creatinina calculada: 20 - 50 ml/min] o disfunción hepática con tal concentración de letrozol.

3. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al principio activo oa algún excipiente.
- Estado endocrino premenopáusico; embarazo, lactancia (ver “Embarazo, lactancia y potencial reproductivo (masculino y femenino)” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Este medicamento pertenece a la categoría D de riesgo de embarazo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin consejo médico. Informe a su médico inmediatamente si sospecha un embarazo.

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Letrozol no se ha investigado en pacientes con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo potencial para dichos pacientes antes de la administración de letrozol.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal se duplicaron aproximadamente en comparación con los voluntarios sanos. Por lo tanto, dichos pacientes deben mantenerse bajo estrecha supervisión (ver “Farmacocinética”).

Efectos óseos

Se ha informado osteoporosis y/o fracturas óseas con el uso de letrozol. Por lo tanto, se recomienda un control global de la salud ósea durante el tratamiento (ver “Reacciones adversas” y “Farmacodinamia”). estado menopáusico

En pacientes cuyo estado menopáusico no está claro, se deben medir los niveles de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del fólculo (FSH) y/o estradiol antes de iniciar el tratamiento con letrozol. Solo las mujeres en estado endocrino posmenopáusico confirmado deben recibir letrozol.

Fertilidad

La acción farmacológica de letrozol es reducir la producción de estrógenos a través de la inhibición de la aromatasa. En mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógeno conduce a un aumento de la retroalimentación (retroalimentación) en los niveles de gonadotropina (LH, FSH). Los niveles elevados de FSH, a su vez, estimulan el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

Interacciones

Debe evitarse la administración concomitante de letrozol con tamoxifeno, otros antiestrógenos o tratamientos que contengan estrógenos, ya que estas sustancias pueden disminuir la acción farmacológica de letrozol. Se desconoce el mecanismo de esta interacción (ver “Interacciones medicamentosas”).

Efectos sobre la capacidad para conducir y/u operar maquinaria

Dado que se han observado cansancio y mareos con el uso de letrozol y se ha notificado somnolencia con poca frecuencia, se recomienda precaución al conducir y/o utilizar maquinaria.

Embarazo, lactancia y potencial reproductivo (hombres y mujeres)

Embarazo

Resumen de riesgos

Letrozol está contraindicado en mujeres embarazadas (ver “Contraindicaciones”). Letrozol puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto si se usa letrozol durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras usa este medicamento.

No hay estudios clínicos realizados en mujeres embarazadas con letrozol. Sin embargo, existen informes posteriores a la comercialización de abortos espontáneos y anomalías congénitas en recién nacidos de madres que tomaron letrozol (ver “Advertencias y precauciones”) durante el embarazo. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas han demostrado embriotoxicidad y fetotoxicidad inducidas por letrozol, así como teratogenicidad. Letrozol causó efectos adversos en el embarazo, incluidas malformaciones congénitas en ratas y conejos en dosis mucho más bajas que la dosis diaria máxima recomendada en humanos (DMRH) en mg/m2. Los efectos observados incluyeron una mayor pérdida y reabsorción del embarazo después de la implantación, menos fetos vivos y malformaciones fetales que afectan los sistemas renal y esquelético.

Se han notificado casos aislados de anomalías congénitas (fusión de labios, genitales ambiguos) en bebés nacidos de mujeres expuestas a usos no autorizados (tratamiento de infertilidad, inducción de la ovulación) de letrozol durante el embarazo.

Lactancia

Resumen de riesgos

Letrozol está contraindicado durante la lactancia (ver “Contraindicaciones”).

No se sabe si letrozol se excreta en la leche humana. No hay datos sobre los efectos de letrozol en el lactante o en la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, y debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes debido al letrozol, se debe informar a la mujer que amamanta sobre los riesgos potenciales para el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de letrozol de la madre y cualquier efecto adverso potencial de letrozol en el lactante o en la afección materna subyacente.

Potencial reproductivo (hombres y mujeres)

Anticoncepción

El médico debe discutir con la paciente la necesidad de utilizar un método anticonceptivo adecuado para las mujeres en edad fértil, incluidas las perimenopáusicas o las que han comenzado recientemente la posmenopausia, hasta que este estado posmenopáusico esté completamente establecido.

Se debe advertir a las mujeres en edad reproductiva que los datos en humanos y los estudios en animales han demostrado que el letrozol es dañino para el feto en desarrollo. Las mujeres con potencial reproductivo y sexualmente activas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (método que produzca tasas de embarazo inferiores al 1 %) cuando utilicen letrozol durante el tratamiento y durante 20 días (5x 1½) después de suspender el tratamiento con letrozol.

Esterilidad

Los estudios de fertilidad en ratas han demostrado que el letrozol tiene efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina en dosis relevantes para los hombres. La exposición a letrozol en ratas lactantes se asoció con un deterioro del rendimiento reproductivo de las crías macho a una dosis de letrozol tan baja como 0,003 mg/kg/día. No hubo efectos sobre el desarrollo reproductivo de las crías hembras.

En un estudio de ratas jóvenes, el deterioro de la fertilidad en todas las dosis (dosis más baja de 0,003 mg/kg/día) se acompañó de hipertrofia pituitaria, cambios testiculares que incluyeron degeneración del epitelio tubular seminífero y atrofia del aparato reproductor femenino. Con la excepción del tamaño de los huesos en las mujeres y los cambios morfológicos en los testículos, todos los efectos fueron al menos parcialmente reversibles. Basado en estudios en animales, el letrozol puede afectar la fertilidad en machos con potencial reproductivo.

Este medicamento puede causar doping

5. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

Letrozol se metaboliza principalmente en el hígado y las enzimas CYP3A4 y CYP2A6 del citocromo P450 median el aclaramiento metabólico de letrozol. Por lo tanto, la eliminación sistémica de letrozol puede estar influenciada por fármacos se sabe que afecta a CYP3A4 y CYP2A6. El metabolismo de letrozol parece tener una baja afinidad por la enzima CYP3A4 porque la enzima no puede saturarse en concentraciones más de 150 veces superiores a las observadas en plasma para letrozol en estado estacionario en entornos clínicos típicos.

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de letrozol

Los inhibidores de las actividades de CYP3A4 y CYP2A6 pueden disminuir el metabolismo de letrozol y, por lo tanto, aumentar la concentración plasmática de letrozol. La administración concomitante con medicamentos que inhiben fuertemente estas enzimas (inhibidores potentes de CYP3A4: incluidos, entre otros, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina; CYP2A6 (p. ej., metoxisaleno)) puede aumentar la exposición a letrozol. Por tanto, se recomienda precaución en pacientes a los que se administren inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2A6.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones séricas de letrozol

Los inductores de las actividades de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo de letrozol y, por lo tanto, disminuir las concentraciones plasmáticas de letrozol. La administración concomitante de medicamentos que inducen CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) puede reducir la exposición a letrozol. Por tanto, se recomienda precaución en pacientes a los que se administren inductores potentes de CYP3A4. No se conocen fármacos inductores para CYP2A6.

La coadministración de letrozol (2,5 mg) y 20 mg diarios de tamoxifeno resultó en una reducción media de los niveles plasmáticos de letrozol del 38 %. La experiencia clínica en ensayos de cáncer de mama de segunda línea indica que ni el efecto terapéutico del tratamiento con letrozol ni la aparición de reacciones adversas aumentan si se administra letrozol inmediatamente después del tamoxifeno. El mecanismo de esta interacción es desconocido.

Fármacos cuyas concentraciones séricas sistémicas pueden verse alteradas por letrozol

In vitro, letrozol inhibe las isoenzimas CYP2A6 del citocromo P450 y moderadamente CYP2C19, pero se desconoce la relevancia clínica. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre letrozol de forma concomitante con medicamentos cuya eliminación depende principalmente de CYP2C19 y cuyo índice terapéutico es estrecho (p. ej., fenitoína, clopidogrel). No se conocen sustratos con un índice terapéutico estrecho para CYP2A6.

Los estudios de interacción clínica con cimetidina (un inhibidor no específico conocido de CYP2C19 y CYP34A y warfarina (un sustrato sensible a CYP2C9 con una ventana terapéutica estrecha y comúnmente utilizado como medicamento concomitante en la población objetivo de letrozol)) indicaron que la administración conjunta de letrozol con estos fármacos no da lugar a interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

Una revisión de la base de datos de ensayos clínicos no indicó evidencia de otras interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos comúnmente recetados.

6. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).
Mantener fuera del alcance de los niños.

7. DOSIS Y MODO DE EMPLEO
Modo de administración
El letrozol debe tomarse por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos porque los alimentos no tienen ningún efecto sobre el grado de absorción.
Dosis olvidada

La dosis olvidada debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, se debe omitir la dosis olvidada y el paciente debe volver a su programa de dosificación habitual. No se deben duplicar las dosis, ya que con dosis diarias superiores a la dosis recomendada de 2,5 mg se observó un exceso de proporcionalidad de la exposición sistémica (ver “Propiedades farmacológicas”).

Dosis
Población objetivo general
- Adultos

La dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día. En el tratamiento adyuvante y adyuvante prolongado, el tratamiento con letrozol debe continuar durante 5 años o hasta la recurrencia/recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero.

En un gran estudio fundamental de letrozol frente a tamoxifeno en el tratamiento adyuvante, no se obtuvo ningún beneficio en la eficacia y seguridad de la administración secuencial de estos tratamientos en comparación con letrozol administrado de forma continua durante 5 años. En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento con letrozol debe continuar hasta que sea evidente la progresión del tumor. En el entorno neoadyuvante (preoperatorio), el tratamiento con letrozol debe continuarse durante 4 a 8 meses para establecer una reducción tumoral óptima. Si la respuesta no es adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con letrozol, programar cirugía y/u otras opciones de tratamiento discutidas con el paciente.

población especial

- Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de letrozol en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación A o B de Child-Pugh). No hay suficientes datos disponibles para pacientes con insuficiencia hepática grave, pero los

pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) deben mantenerse bajo estrecha supervisión (ver “Advertencias y precauciones” y “Farmacocinética”).

- Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de letrozol en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina (CLcr) ≥ 10 ml/min. No se dispone de datos suficientes en casos de insuficiencia renal con CLcr<10 mL/min (ver “Advertencias y precauciones y “Farmacocinética”).

- Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de letrozol en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de letrozol en niños y adolecentes de hasta 17 años. Hay datos limitados disponibles y no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

- Pacientes geriátricos (65 años y más)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Este medicamento no debe romperse, abrirse ni masticarse.

8. REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
Letrozol fue generalmente bien tolerado en todos los estudios, tanto de primera línea como de segunda línea en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, así como en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano y en el tratamiento adyuvante extendido en mujeres que recibieron terapia adyuvante previa. estándar con tamoxifeno. Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con letrozol en el entorno metastásico y neoadyuvante, aproximadamente el 81 % de los pacientes en el entorno adyuvante (para los brazos de letrozol y tamoxifeno), 87-88 % de los pacientes en los brazos de tratamiento secuencial, con una mediana duración de 60 meses de tratamiento, y aproximadamente el 80 % de los pacientes en el entorno adyuvante extendido (para los brazos de letrozol y placebo, con una mediana de duración del tratamiento de 60 meses) experimentaron reacciones adversas. Generalmente, las reacciones adversas observadas son de naturaleza leve a moderada, muchas de las cuales están asociadas con la privación de estrógenos.
Los informes de reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos fueron: sofocos, artralgia, náuseas y fatiga.
Muchas de las reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (p. ej., sofocos, alopecia y sangrado vaginal). Las siguientes reacciones adversas al medicamento, enumeradas en la Tabla 9, se informaron a partir de estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización con letrozol.
Tabla 9- Resumen tabulado de las reacciones adversas al medicamento de los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización con letrozol
Las reacciones adversas se organizan en orden de frecuencia, apareciendo primero las más frecuentes, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 10 %), frecuentes (≥ 1 %, < 10 %), poco frecuentes (≥ 0,1 %, < 10 %).1%), rara (≥0,01%, <0,1%), muy rara (<0,01%), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 9 - Reacciones adversas a medicamentos
Infecciones e infestaciones
Poco frecuentes: infección del tracto urinario
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Poco frecuentes: dolor tumoral1
Trastornos en la sangre y los sistemas linfáticos
Poco frecuentes: leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica
Trastornos metabólicos y nutricionales
Muy frecuentes: hipercolesterolemia
Frecuentes: disminución del apetito, aumento del apetito
Desórdenes psiquiátricos
común: depresión
Poco frecuentes: ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad
Trastornos en el sistema nervioso
Frecuentes: dolor de cabeza, mareos, vértigo
Poco frecuentes: somnolencia, insomnio, trastornos de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia), disgeusia,
accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano
trastornos oculares
Poco frecuentes: cataratas, irritación ocular, visión borrosa
trastornos del corazón
común: palpitaciones
Poco frecuentes: taquicardia, eventos isquémicos cardíacos (incluyendo angina nueva o angina que empeora, angina
que requieren cirugía, infarto de miocardio e isquemia miocárdica)
trastornos vasculares
Muy común: ola de calor
común: hipertensión
Poco frecuentes: tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis venosa superficial y profunda)
Raros: embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: disnea, tos
desórdenes gastrointestinales
Frecuentes: náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal
Poco frecuentes: estomatitis, boca seca

Trastornos hepato biliares
Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubina, ictericia
Muy raras: hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy común: hiperhidrosis
Frecuentes: alopecia, piel seca, erupción (incluyendo erupción eritematosa, maculopapular, psoriasis). y vesicular)
Poco frecuentes: prurito, urticaria
Frecuencia no conocida: angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy común: artralgia
Frecuentes: mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas, artritis, dolor de espalda
Desconocido: dedo en gatillo
Trastornos urinarios y renales
Poco común: frecuencia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas
Frecuentes: sangrado vaginal
Poco frecuentes: secreción vaginal, sequedad vulvovaginal y dolor mamario
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio
Muy frecuentes: fatiga (incluyendo astenia, malestar general)
Frecuentes: edema periférico, dolor torácico
Poco frecuentes: edema generalizado, pirexia, sequedad de las mucosas, sed
laboratorio
Frecuentes: aumento de peso
Poco frecuentes: pérdida de peso
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
Común 2: gota 3

¹ Reacciones adversas notificadas solo en presencia de metástasis
² Frecuencia determinada en base a los datos del estudio FACE
³ En algunos casos, las caídas pueden ser reportadas como consecuencia de otros eventos adversos como mareos y vértigo.

Descripción de reacciones adversas a medicamentos seleccionadas
- Reacciones cardíacas adversas
En el tratamiento adyuvante, además de los datos presentados en la Tabla 5, se informaron los siguientes eventos adversos para letrozol y tamoxifeno, respectivamente (duración media del tratamiento de 5 años): angina que requirió cirugía (1,0 % versus 1,0 %); insuficiencia cardíaca (1,1 % frente a 0,6 %), hipertensión (5,6 % frente a 5,7 %), accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio (AIT) (2,1 % frente a 1,9 %).
En el tratamiento adyuvante prolongado con letrozol (duración media del tratamiento de 5 años) y placebo (duración media del tratamiento de 3 años), respectivamente: angina que requiere cirugía (0,8 % frente a 0,6 %), angina nueva o angina que empeora (1,4 % frente a 1,0 %); infarto de miocardio (1,0 % frente a 0,7 %); evento tromboembólico* (0,9 % frente a 0,3 %); Se informaron accidentes cerebrovasculares/ataques isquémicos transitorios* (1,5 % frente a 0,8 %).
Los eventos marcados con * son significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico en los dos brazos de tratamiento.
- Reacciones adversas esqueléticas
Para conocer los datos de seguridad ósea en el tratamiento adyuvante, consulte la Tabla 5.
En el tratamiento adyuvante prolongado, significativamente más pacientes tratados con letrozol tuvieron fracturas óseas u osteoporosis (10,4 % fracturas óseas y 12,2 % osteoporosis) que los pacientes del grupo de placebo (5,8 % y 6,4 %, respectivamente). La mediana de duración del tratamiento fue de 5 años para letrozol, en comparación con 3 años para el placebo.

9. SOBREDOSIS
Se han notificado casos aislados de sobredosis de letrozol.
No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.
En caso de sobredosis acudir al Centro Paraguayo de Toxicología.
Avda. Gral. Santos y F.R Moreno. Tel. 021 204 800.

10. PRESENTACIONES
Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos
Fabricado por: Intas Pharmaceuticals Ltd.
Plot no. 457, 458 - Matoda 382 210,
Dist. Ahmedabad – India
Para: Juvencia Lifesciences, India
Importado y distribuido por: BIOETHIC PHARMA S.A
Tacuary 221 esq. Eligio Ayala. Tel. : 021 492 032/4
D.T.Q.F Andrea J. Paciello R. Reg. Prof. N° 4637
Venta autorizada por DINAVISA.
Certificado de registro sanitario N°xxxxx