



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LETROZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas hormonales y agentes relacionados. Inhibidores de la aromatasa.

Código ATC: L02BG04.

3.1. Farmacodinamia

La eliminación de la estimulación del crecimiento mediada por estrógenos es un requisito previo para la respuesta tumoral en aquellos casos en los que el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos, en la terapia endocrina. En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos proceden principalmente de la acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos suprarrenales (principalmente androstenediona y testosterona) en estrona y estradiol. La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido neoplásico puede conseguirse por lo tanto mediante una inhibición específica del enzima aromatasa.

Letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe el enzima aromatasa por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P-450 de la aromatasa, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Letrozol se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad absoluta media de 99,9%. Los alimentos disminuyen ligeramente la velocidad de absorción (T_{max} mediana: 1 hora en ayunas versus 2 horas con la comida; y C_{max} media: $129 \pm 20,3$ nmol/L en ayunas versus $98,7 \pm 18,6$ nmol/L con la comida), pero no altera el AUC.

Distribución

Letrozol se une a las proteínas plasmáticas en un 60% aproximadamente, principalmente a albúmina (55%). La concentración de letrozol en eritrocitos es aproximadamente del 80% de la concentración en plasma.

Después de la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con ^{14}C , aproximadamente el 82% de la radioactividad en plasma correspondía al compuesto inalterado.

La exposición sistémica a los metabolitos es, por lo tanto, baja. Letrozol se distribuye rápida y extensamente hacia los tejidos. Su volumen aparente de distribución en estado estacionario es de aproximadamente $1,87 \pm 0,47$ L/kg.

Biotransformación/ Eliminación

El aclaramiento metabólico a un metabolito carbinol, inactivo farmacológicamente, es la vía de eliminación principal de letrozol ($CL_m = 2,1$ L/h) pero es relativamente lento cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Se observó que las isoenzimas del citocromo P-450, 3A4 y 2A6 eran capaces de convertir letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos menos frecuentes no identificados y la excreción renal y fecal directa juegan sólo un papel menor en la eliminación global de letrozol. Durante las 2 semanas siguientes a la administración de 2,5 mg de letrozol marcado con ^{14}C a voluntarias postmenopáusicas sanas, se recuperó en orina un $88,2 \pm 7,6\%$ de la radioactividad y en heces un $3,8 \pm 0,9\%$. Por lo menos un 75% de la radioactividad recuperada en la orina en 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ de la dosis) se atribuía al glucurónido del metabolito carbinol, un 9% aproximadamente a dos metabolitos no identificados y un 6% a letrozol inalterado.

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Letrozol fue embriotóxico y fetotóxico en ratas y conejos preñadas tras la administración oral a dosis clínicamente relevantes. En ratas que tuvieron fetos vivos, se observó una mayor incidencia de malformaciones fetales incluyendo cabeza abovedada y fusión de vértebras cervicales/centrales. No se observó un aumento de incidencia de malformaciones fetales en conejos. Se desconoce si esto fue una consecuencia indirecta de las propiedades farmacológicas (inhibición de la biosíntesis de estrógenos) o un efecto directo del fármaco.

Las observaciones preclínicas se limitaron a aquellas asociadas a la acción farmacológica ya conocida, que es la única de interés en la seguridad en humanos derivada de los estudios en animales.

4. INDICACIONES

Tratamiento del cáncer avanzado de mama en mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama incipiente en mujeres postmenopáusicas que han recibido terapia estándar a base de tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante posquirúrgico en mujeres posmenopáusicas con cáncer incipiente de mama y receptores hormonales positivos.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento del cáncer avanzado de mama en mujeres post-menopáusicas y tratamiento adyuvante en el cáncer de mama incipiente en mujeres post-menopáusicas que han recibido terapia estándar a base de tamoxifeno:

2,5 mg una vez al día.

Tratamiento adyuvante postquirúrgico en mujeres posmenopáusicas con cáncer incipiente de mama y receptores hormonales positivos:

2,5 mg al día, con prolongación de la terapia durante 5 años o hasta que se produzca la recidiva tumoral, en el caso de que esta ocurra antes.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina ≥ 10 mL/min. No se dispone de suficientes datos sobre casos de insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 10 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child- Pugh A o B). No se dispone de suficientes datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) necesitan una estrecha vigilancia.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se recomienda su uso en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Letrozol se debe tomar por vía oral y se puede tomar con o sin comida.

La dosis recomendada es de 2,5 mg una vez al día.

No se precisa ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

En pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, el tratamiento con letrozol debe continuar hasta que la progresión del tumor sea evidente.

En el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, el tratamiento con letrozol debe continuar durante 5 años o hasta recaída del tumor, lo que ocurra antes.

En el tratamiento adyuvante también se puede considerar una pauta de tratamiento secuencial (letrozol 2 años seguidos de tamoxifeno 3 años).

En el tratamiento neoadyuvante, podría continuarse el tratamiento con letrozol durante 4 a 8 meses para establecer la reducción óptima del tumor. Si la respuesta no es adecuada, el tratamiento con letrozol se debería interrumpir y programar la cirugía y/u otras opciones de tratamiento comentadas con el paciente.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Dolor tumoral*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipercolesterolemia.

Frecuentes: Disminución del apetito, anorexia, aumento del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Depresión.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuentes: Ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad, somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo.

Poco frecuentes: Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano.

Frecuencia desconocida: Vértigos.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Cataratas, irritación ocular, visión borrosa.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitaciones*.

Poco frecuentes: Taquicardia, eventos cardiacos isquémicos (incluyendo angina de nueva aparición o bien empeoramiento, angina que requiere cirugía, infarto de miocardio e isquemia miocárdica).

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Sofocos.

Frecuentes: Hipertensión.

Poco frecuentes: Tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis superficial y venosa profunda).

Raras: Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebrovascular.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dispepsia*, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, vómitos.

Poco frecuentes: Sequedad de boca, estomatitis*.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas. hiperbilirrubinemia, ictericia.

Frecuencia no conocida: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Hiperhidrosis.

Frecuentes: Alopecia, erupciones (incluyendo erupción eritematosa, maculopapular, psoriasiforme y vesicular), sequedad de la piel.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Poco frecuentes: Prurito, urticaria.

Frecuencia no conocida: Angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia.

Frecuentes: Mialgia, dolor óseo*, osteoporosis, fracturas óseas, artritis.

Poco frecuentes: Tendinitis.

Raras: Rotura de tendón.

Frecuencia no conocida: Síndrome del túnel carpiano, dedo en resorte.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumento de la frecuencia urinaria (polaquiuria).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Hemorragia vaginal.

Frecuencia no conocida: Pérdidas vaginales, sequedad vulvovaginal, dolor de las mamas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga (incluyendo astenia, malestar).

Frecuentes: Edema periférico, dolor torácico.

Poco frecuentes: Edema general, sequedad de las mucosas, sed, pirexia.

Frecuencia desconocida: Dorsalgia, caídas, dolor torácico.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso.

Poco frecuentes: Pérdida de peso.

*Reacciones adversas notificadas sólo en la indicación metastásica.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El tamoxifeno, otros anti-estrógenos o terapias que contienen estrógeno pueden



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

disminuir la acción farmacológica de letrozol. Además, se ha demostrado que la administración concomitante de tamoxifeno con letrozol disminuye considerablemente las concentraciones plasmáticas de letrozol. Debe evitarse la administración concomitante de letrozol con tamoxifeno, otros anti-estrógenos o con estrógenos.

In vitro, letrozol inhibe las isoenzimas del citocromo P-450 CYP2A6 y moderadamente CYP2C19, pero se desconoce la relevancia clínica. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante letrozol con fenitoína, clopidogrel y otros medicamentos cuya eliminación dependa principalmente de estas isoenzimas y cuyo índice terapéutico sea estrecho.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Letrozol puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En las pacientes en las que no esté claro el estado menopáusico, se deben evaluar los niveles de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y/o estradiol antes de iniciar el tratamiento con letrozol. Sólo deben recibir tratamiento con letrozol mujeres en estado endocrino postmenopáusico.

Se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo para los pacientes con insuficiencia renal antes de la administración de letrozol.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la exposición sistémica y la vida media terminal fueron aproximadamente el doble de la observada en voluntarios sanos. Estos pacientes se deben mantener bajo una estrecha supervisión.

Las mujeres con antecedentes de osteoporosis y/o fracturas o con un riesgo aumentado de osteoporosis se deben someter a una evaluación formal de la densidad mineral ósea antes de iniciar el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, y controladas durante y después del tratamiento con letrozol. El tratamiento o profilaxis de la osteoporosis se debe iniciar cuando sea apropiado y controlarse cuidadosamente. En el tratamiento adyuvante también se puede considerar una pauta de tratamiento secuencial (letrozol 2 años seguido por tamoxifeno 3 años) dependiendo del perfil de seguridad de la paciente.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tendinitis y rotura de tendón

Se puede producir tendinitis y rotura de tendones (raras). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las medidas adecuadas (p. ej., inmovilización) con el tendón afectado.

Se debe evitar la administración concomitante de letrozol con tamoxifeno, otros anti-estrógenos o tratamientos que contienen estrógenos puesto que estas sustancias pueden disminuir la acción farmacológica de letrozol.

8.2. Embarazo

La experiencia en humanos en la que han aparecido casos aislados de anomalías congénitas (fusión labial, genitales ambiguos), en niños nacidos de mujeres expuestas al letrozol, sugiere que el producto puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Letrozol está contraindicado durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si letrozol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Letrozol está contraindicado durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

La acción farmacológica de letrozol es reducir la producción de estrógenos por inhibición de la aromatasa. En mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos supone aumentos en los niveles de gonadotropina (LH, FSH). Los niveles aumentados de FSH a su vez estimulan el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar mareo y/o somnolencia, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Estado endocrino pre menopáusico.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han notificado casos aislados de sobredosis con letrozol sin descripción de los signos y síntomas clínicos específicos de la sobredosis.

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes del fármaco.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2023