

médico para determinar las condiciones del tratamiento. Antes de iniciar con LETROZOL, el médico deberá conocer los antecedentes de la paciente, incluyendo cualquier problema médico pasado o actual, como así también si está recibiendo otros medicamentos.

#### INTERACCIONES:

Hasta la fecha, LETROZOL no ha presentado casos de efectos indeseados cuando se ingirió conjuntamente con otras medicaciones. La administración simultánea de LETROZOL con Cimetidina y Warfarina no presentó efectos clínicamente significativos. Tampoco hubo efectos relevantes cuando se suministra en concomitancia con: Omeprazol, Paracetamol, Ibuprofeno, Furosemida, Diclofenac Sódico, barbitúricos, benzodiacepinas. La combinación con otros agentes antineoplásicos no ha sido estudiada hasta la actualidad.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los ingredientes de la fórmula. Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

#### SOBREDOSIS:

A la fecha no se conocen casos de sobredosis no tratadas. El tratamiento es sintomático y de sostén. No existe un tratamiento específico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:  
(011) 4962-6666/2247  
HOSPITAL A. POSADAS:  
(011) 4654-6648/4658-7777

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

Conservar en lugar seco y fresco a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C, en su estuche original. Evitar la exposición a la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 52.274

#### Elaborado en:

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**  
Ernesto de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar  
Buenos Aires - Argentina  
**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

V6-Enet17 - 512-000-403

  
**VARIFARMA**

## LETROZOL VARIFARMA

### Letrozol 2,5 mg

#### Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

#### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol.....	2.5 mg
Lactosa Monohidrato.....	47.0 mg
Almidón glicolato de sodio.....	8.0 mg
PVP K 30.....	4.0 mg
Celulosa microcristalina.....	5.00 mg
Estearato de magnesio.....	1.0 mg
Dióxido de silicio.....	1.0 mg
Talco.....	0.5 mg
Almidón de maíz.....	35.0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3.0 mg
Polietilenglicol 8000.....	1.00 mg
Dióxido de titanio.....	1.00 mg

#### PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1, 3, 5, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 comprimidos para la venta al público; 100, 500 y 1000 comprimidos para Uso Hospitalario.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiestrogénico.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

##### Farmacodinamia:

LETROZOL es un agente antineoplásico; es un inhibidor no esteroide de la enzima aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos), por unión competitiva con el hem de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo cual conduce a una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.

En estudios realizados con LETROZOL en mujeres postmenopáusicas sanas, con dosis únicas de 0.1, 0.5 Y 2.5 mg se observó que suprimen la estrona en un 75% al 78% y el estradiol sérico en un 78%, respecto de los valores basales. La supresión máxima se logró en 48 a 78 horas. En las pacientes postmenopáusicas con neoplasia avanzada de mama, dosis diarias de 0.1 a 5 mg suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75% a 95% respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas.

Cuando se administró dosis de 0.5 mg o más, muchos valores de estrona quedaron por debajo del límite de detección. Esto significa que con estas dosis se obtiene una mayor supresión estrogénica durante todo el tratamiento.

La droga es altamente específica en la inhibición de la actividad de la aromatasa. No se observó alteración de la esteroidogénesis suprarrenal, ni se hallaron modificaciones clínicamente relevantes en las concentraciones plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH, o en la actividad de la renina plasmática en pacientes

160 mm x 165 mm

postmenopáusicas tratadas con una dosis de 0.1 a 5 mg de LETROZOL. La prueba de estimulación efectuada después de 6 y 12 semanas de tratamiento, con dosis diarias de 0.1, 0.25, 1, 2.5 Y 5 mg no indicó ninguna disminución de la producción de aldosterona o cortisol. Por lo tanto, no es necesaria la complementación con glucocorticoides o mineralocorticoides.

En mujeres posmenopáusicas sanas, después de dosis única de LETROZOL de 0.1, 0.5, Y 2.5 mg, no se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de los andrógenos (androstenediona y testosterona). Tampoco en mujeres postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0.1 a 5 mg. Esto indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no lleva a la acumulación de precursores androgénicos.

#### Farmacocinética:

Absorción: es absorbido rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad absoluta media es de alrededor de 99.9%. Las comidas reducen ligeramente la velocidad de absorción, pero la extensión de la absorción (ABC) no varía. Este efecto menor no es de relevancia clínica, por lo tanto puede administrarse LETROZOL con o sin alimentos.

#### Distribución:

La unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 60 % principalmente a albúmina (55%). La concentración de la droga en los eritrocitos es de un 80% de la del plasma. La exposición sistemática a los metabolitos es baja. Se distribuye rápidamente a los tejidos y su volumen de distribución aparente en estado estable es de 1.87 ± 0.47 l/kg.

#### Metabolismo y eliminación:

La metabolización al carbinol farmacológicamente inactivo es la principal vía de eliminación del LETROZOL (cl m = 2.1/h), pero es relativamente lento cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (90 l/h). Las isoenzimas 3A4 y 2A6 del citocromo P450, pueden convertir el LETROZOL en su metabolito. La formación de metabolitos menores no identificados y la excreción renal y fecal directa, juegan un papel menor en la eliminación global del LETROZOL. Alrededor del 75% de la radioactividad recuperada en la orina en hasta 216 horas (84.7 ± 7.8% de la dosis) fue en forma del glucurónido del metabolito carbinol, del 9% a 2 metabolitos no identificados y del 6% a LETROZOL inalterado. La vida media aparente de eliminación terminal en plasma es de alrededor de 2 días. Luego de dosis diarias de 2.5 mg, se alcanzan niveles de estado estable entre la 2ª y la 6ª semana. Las concentraciones plasmáticas en estado estable son 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de la administración de dosis única de 2.5 mg y son entre 1.5 y 2 veces mayores que los valores predichos para el estado estable a partir de las concentraciones medidas después de la administración de una única dosis. No hay acumulación continua del LETROZOL ya que los niveles de estado estable se mantienen a lo largo del tiempo.

Pacientes con deterioro hepático y/o renal: en estudios realizados en mujeres con diversos grados de trastornos hepáticos, los valores medios de la ABC en aquellas con trastornos moderados fueron 37 % mayores que las pacientes normales. En estudios realizados a mujeres con clearance de creatinina de 24 horas entre 9 y 116 ml/min, luego de dosis única de 2.5 mg, no se observó efecto sobre la farmacocinética del LETROZOL.

En un estudio efectuado a mujeres con cáncer de mama avanzado, la concentración de LETROZOL no fue afectada por la insuficiencia renal o

por trastorno hepático.

#### INDICACIONES:

Tratamiento contra el cáncer de mama avanzado en mujeres en estado posmenopáusico natural o inducido de manera artificial, tras progresión o recurrencia de la enfermedad, que hayan sido tratados de forma previa con antiestrógenos.

#### DOSIFICACIÓN:

Adultas postmenopáusicas y pacientes en edad avanzada: la dosis recomendada es de 2.5 mg (equivalente a 1 comprimido) una vez por día. El tratamiento se continuará hasta que la progresión del tumor sea evidente, dependiendo siempre del criterio médico. No es necesario ajustes posológicos en las personas de edad avanzada.

Pacientes con deterioro hepático y/o renal: no es necesario realizar ajustes posológicos en los casos de deterioro hepático o renal (depuración de creatinina de 10 ml/min o superior).

Si se olvida o se omite una toma, y no está próximo el momento de la siguiente, puede tomarla en ese instante en que se acordó; en caso contrario, descarte la dosis perdida sin preocuparse. Lo que nunca deberá realizarse es la duplicación de la dosis.

#### REACCIONES ADVERSAS:

En general, las experiencias adversas detectadas fueron de leves a moderadas, y raramente severas como para interrumpir el tratamiento. Muchas de ellas pueden deberse a consecuencias farmacológicas de la deprivación estrogénica o bien a patologías subyacentes. Las más frecuentes, con una incidencia de hasta 2% fueron: cefaleas, náuseas, vómitos, mareos, edemaperiférico, fatiga, tuforadas de calor, afinamiento del cabello, rash eritematoso, rash maculopapular, aumento de peso, aumento de apetito, dolor en brazo, piernas, dolor esquelético, dolor lumbar, anorexia, sangrado vaginal, leucorrea, constipación, aumento de sudoración, disnea, tromboflebitis, hipertensión, prurito. Con la incidencia menor al 2% se registraron: pérdida de peso, edema generalizado.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

##### Embarazo y Lactancia:

No existen estudios suficientes para determinar la seguridad para esta clase de pacientes. Los estudios de reproducción animal no han sido completados. Por lo tanto, este medicamento está contraindicado durante estos periodos.

##### Uso en Pediatría:

**Este medicamento no es aplicable en niñas.**

##### Efectos sobre la capacidad para conducir y el uso de máquinas:

Se ha observado fatiga y mareos con el uso de LETROZOL en algunas pacientes. Se advierte que la capacidad física y mental puede verse alterada, con lo cual se recomienda evitar tareas que requieran completa atención.

##### Pacientes en edad avanzada:

No es necesario ajustes posológicos en los gerontes.

**Importante:** este medicamento no es adecuado si las pacientes presentan menstruaciones; si padecen patología renal severa, deberá consultar al