

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	APO-LETROZOL
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	2,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por tres blísteres PVC/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	APOTEX INC., Toronto, Canadá.
<b>Fabricante (s) del producto ,ciudad(es), país (es):</b>	APOTEX INC., Toronto, Canadá.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	016-22D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	18 de abril de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Letrozol	2,5 mg
Lactosa monohidratada NF (tipo 316)	68,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la humedad

### Indicaciones terapéuticas:

APO-LETROZOLE (letrozol) está indicado para:

El tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos invasivos en cáncer de mama temprano.

El tratamiento adyuvante prolongado de los receptores de hormonas positivos invasivos cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas que han recibido aproximadamente 5 años de tratamiento adyuvante estándar previo con tamoxifeno.

Terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

El tratamiento hormonal del cáncer de mama avanzado /metastásico después de una recaída o enfermedad progresión, en mujeres con estado endocrino posmenopáusico natural o inducido artificialmente, que hayan sido tratados previamente con antiestrógenos.

APO-LETROZOLE no está indicado en la enfermedad con receptores hormonales negativos.

Hombres: No se ha estudiado el uso de APO-LETROZOL en hombres con cáncer de mama

**Contraindicaciones:**

Pacientes hipersensibles al letrozol, a otros inhibidores de la aromatasa o a cualquier ingrediente en la formulación o componente del envase.

Mujeres premenopáusicas.

Mujeres embarazadas

Mujeres en período de lactancia

En ausencia de experiencia clínica con el uso de APO-LETROZOLE en niños o adolescentes (menores de 18 años), APO-LETROZOLE no debe utilizarse en estos pacientes.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Advertencias y precauciones graves APO-LETROZOLE (letrozol) debe ser recetado y manejado por un médico calificado que esté experimentado en el uso de agentes anticancerígenos. APO-LETROZOLE aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

Coadministración del letrozol con tamoxifeno u otros antiestrógenos o que contienen estrógenos:

Deben evitarse las terapias ya que estas sustancias pueden disminuir la eficacia del letrozol. La evaluación beneficio-riesgo debe considerarse cuidadosamente antes de prescribir letrozol como tratamiento adyuvante prolongado para pacientes con cáncer de mama temprano con bajo riesgo de recurrencia.

Enfermedad cardiovascular:

El uso de inhibidores de la aromatasa, incluido letrozol, puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares.

Endocrino y metabolismo:

Hiperlipidemia: el uso de inhibidores de la aromatasa, incluido el letrozol, puede aumentar los niveles de lípidos.

Musculoesquelético: el uso de agentes reductores de estrógeno, puede causar reducción de la densidad mineral ósea (DMO) con un posible aumento consiguiente del riesgo de osteoporosis y fractura.

Mujeres embarazadas: No se debe administrar letrozol a mujeres embarazadas. Se han notificado casos aislados de defectos (fusión labial, genitales ambiguos) en bebés nacidos de mujeres expuestas al letrozol durante el embarazo

Mujeres en período de lactancia: No se debe administrar letrozol a madres lactantes. Se desconoce si letrozol se excreta en la leche materna.

Geriatría ( $\geq$  65 años): No se han observado efectos relacionados con la edad en la farmacocinética del letrozol.

**Efectos indeseables:**

En general, el letrozol fue bien tolerado en todos los estudios como tratamiento de primera y segunda línea para cáncer de mama avanzado, como tratamiento adyuvante del cáncer de

mama temprano y como adyuvante prolongado tratamiento en mujeres que habían completado la terapia adyuvante estándar previa con tamoxifeno.

Las reacciones adversas observadas son principalmente de naturaleza leve o moderada, y muchas están asociadas con privación de estrógenos. Aumento de peso, dolor de cabeza, mareos, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea, alopecia, erupciones, dolor óseo, disminución del apetito, sfocos, fatiga, malestar, depresión, ictericia, dolor torácico, hioerhidrosis.

Eventos cardiovasculares (incluyendo eventos cerebrovasculares y tromboembólicos).

### **Posología y modo de administración:**

Adultos:

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

En el entorno adyuvante, la duración prevista del tratamiento es de 5 años.

En el entorno adyuvante prolongado, el tratamiento con APO-LETROZOLE (letrozol) está destinado a 5 años y debe iniciarse dentro de los 3 meses posteriores a la finalización de aproximadamente 5 años de terapia adyuvante estándar con tamoxifeno.

En los entornos de cáncer de mama avanzado de primera y segunda línea, APO-LETROZOLE (letrozol) el tratamiento debe continuar hasta que sea evidente una mayor progresión del tumor.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis de APO-

LETROZOLE en pacientes con a insuficiencia hepática moderada (puntuación A o B de Child- Pugh). Hay datos insuficientes disponibles para recomendar un ajuste de la dosis en pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática grave (ChildPugh C). Por tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave deben mantenerse bajo estrecha supervisión de eventos adversos

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal con

Aclaramiento de creatinina (CLcr)  $\geq 10$  ml / min. Se dispone de datos insuficientes en casos de insuficiencia renal deterioro con CLcr  $< 10$  ml / min. (

Pediatría (<18 años): Letrozol está contraindicado en niños y adolescentes. No se ha observado la seguridad y eficacia de letrozol en niños y adolescentes (menores de 18 años) establecido.

Geriatría ( $\geq 65$  años): No se requiere ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada..

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones séricas de letrozol: Los inhibidores de las actividades de CYP3A4 y CYP2A6 podrían disminuir el metabolismo de letrozol y de ese modo aumentan las concentraciones plasmáticas de letrozol. La administración concomitante de fuertes Inhibidores de CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y telitromicina) o inhibidores potentes de CYP2A6 (por ejemplo metoxsaleno) pueden aumentar la exposición al letrozol.

Por lo tanto, se recomienda precaución en pacientes a los que se les administre CYP3A4 y CYP2A6 fuertes inhibidores.

Fármacos que pueden disminuir las concentraciones séricas de letrozol: Los inductores de la actividad de CYP3A4 podrían aumentar el metabolismo del letrozol y, por lo tanto, disminuir concentraciones plasmáticas de letrozol. La administración concomitante de medicamentos que inducen CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) puede reducir la exposición al letrozol. Por lo tanto, serecomienda

precaución en pacientes para quienes se administran inductores de CYP3A4. No se conoce ningún inductor de fármacos para CYP2A6.

La coadministración de 20 mg diarios de letrozol y tamoxifeno resultó en una reducción media de Letrozol niveles plasmáticos del 37,6%. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. (consulte Uso con otros Sección de Agentes Anticancerígenos).

Fármacos que pueden tener sus concentraciones séricas sistémicas alteradas por letrozol: In vitro letrozol inhibe las isoenzimas CYP2A6 del citocromo P450 y, moderadamente, CYP2C19, pero se desconoce la relevancia clínica. Medicamentos con un índice terapéutico estrecho que son los sustratos para CYP2C19 (por ejemplo, fenitoína, clopidogrel) deben usarse con precaución.

interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos comúnmente recetados:

Uso con otros agentes contra el cáncer: coadministración de letrozol y tamoxifeno 20 mg al día resultó en una reducción de los niveles plasmáticos de letrozol en un 38% en promedio. La importancia clínica de este hallazgo no se ha explorado en ensayos clínicos prospectivos.

Interacciones entre medicamentos y alimentos: Los alimentos disminuyen ligeramente la tasa de absorción (mediana de  $t_{máx}$  1 hora en ayunas frente a 2 horas de alimentación y media  $C_{max}$   $129 \pm 20,3$  nmol / L en ayunas frente a  $98,7 \pm 18,6$  nmol / L con alimentos), pero el grado de absorción (área bajo la curva (AUC)) permanece sin cambios. Este efecto menor sobre la tasa de absorción no se considera de relevancia clínica y, por lo tanto, letrozol puede tomarse con o sin alimentos.

Interacciones fármaco-laboratorio: No se han observado cambios clínicamente significativos en los resultados de las pruebas de laboratorio clínico.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se recomienda su uso.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre los efectos de letrozol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que se han observado fatiga, mareos y somnolencia, se recomienda precaución al conducir u operar maquinaria mientras los síntomas persistan.

#### **Sobredosis:**

Se han notificado casos aislados de sobredosis de letrozol. En estos casos el tratamiento debe ser de soporte y sintomático.

Se debe controlar el estado de líquidos y electrolitos en los pacientes con vómitos y / o diarrea. La administración de carbón activado puede ser apropiada en algunos casos.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L02BG04

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina. Antagonistas hormonales y agentes relacionados, Inhibidores enzimáticos-

Efectos farmacodinámicos:

En la terapia endocrina, 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 las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos proceden principalmente de la acción del 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 de la enzima aromatasa.

En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, dosis diarias de 0,1 mg a 5 mg suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona, y sulfato de estrona en un 75-95% de los niveles basales en todas las pacientes tratadas. Con dosis de 0,5 mg y superiores, muchos de los valores de estrona y de sulfato de estrona están por debajo del límite de detección en los ensayos, lo que indica que se alcanza una mayor supresión estrogénica con estas dosis. La supresión estrogénica se mantuvo durante todo el tratamiento en todas las pacientes.

Letrozol es un inhibidor altamente específico de la actividad de la aromatasa. No se observó deterioro de la esteroidogénesis adrenal. No se hallaron cambios clínicamente relevantes en los niveles plasmáticos de cortisol, aldosterona, 11-deoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona y ACTH, ni en la actividad de la renina plasmática, en mujeres postmenopáusicas tratadas con una dosis diaria de entre 0.1 a 5 mg de letrozol. La prueba de estimulación de ACTH realizada después de 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 mostró disminución de la producción de aldosterona o cortisol. Por tanto, no es necesaria una adición suplementaria de glucocorticoides y mineralocorticoides.

No se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) en las mujeres postmenopáusicas sanas tratadas con dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg y 2,5 mg de letrozol ni en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en pacientes postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 a 5 mg de letrozol, lo que indica que el bloqueo de la síntesis de estrógenos no produce acumulación de precursores androgénicos. Los niveles plasmáticos de LH y FSH y la función tiroidea evaluada por la captación de TSH, T4 y T3 no se vieron afectados por letrozol.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción:** Letrozol se absorbe rápida y completamente por el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99.9%). Los alimentos disminuyen un poco la velocidad de absorción (media de T<sub>máx</sub>: 1 hora en ayuno vs 2 horas con alimentos; y media de C<sub>máx</sub>: 129 ± 20.3 nmol/L en ayuno vs 98.7 ± 18.6 nmol/L con alimentos), pero no cambia el grado de absorción (ABC).

El efecto menor sobre la velocidad de absorción no se considera clínicamente relevante y, por lo tanto, letrozol puede administrarse sin tomar en cuenta el horario de alimentos.

**Distribución:** La unión de Letrozol a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 60%, principalmente a la albúmina (55%).

La concentración de letrozol en los eritrocitos es de alrededor del 80% de la plasmática. Después de la administración de 2.5 mg de letrozol marcado con C<sup>14</sup>, aproximadamente 82% de la radioactividad en el plasma fue encontrado como compuesto no modificado.

La exposición sistémica a los metabolitos, por lo tanto, es escasa. Letrozol se distribuye rápida y extensamente en los tejidos. Su volumen de distribución aparente en estado estacionario es alrededor de 1.87 ± 0.47 L/kg.

**Metabolismo y eliminación:** La depuración metabólica hasta un metabolito carbinol farmacológicamente inactivo es la vía de eliminación principal de letrozol (CL<sub>m</sub> = 2.1 L/h), pero es relativamente lenta cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 90 L/h). Se descubrió que las isoenzimas del citocromo P-450, 3A4 y 2A6, son capaces de convertir letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos menores no identificados y la excreción renal y fecal directas tienen sólo un papel menor en la

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 18 de abril de 2022.

