



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-22813167-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-22813167-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LETROZOL GLENMARK / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LETROZOL 2,5 mg; aprobada por Certificado N° 52.744.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LETROZOL GLENMARK / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / LETROZOL 2,5 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-29428251-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-29428287-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-29428169-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.744, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-22813167-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.18 17:27:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.18 17:27:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LETROZOL GLENMARK

LETROZOL 2,5 mg.

Comprimidos Recubiertos

Vía oral

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene: Letrozol 2,50 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato de sodio, PVP K-30, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Almidón pregelatinizado, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrogénico.

Clasificación ATC: L02BG04

INDICACIONES

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

Letrozol Glenmark está indicado para el tratamiento adyuvante en las mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama temprano invasivo hormono-dependiente.

Tratamiento adyuvante extendido del cáncer de mama temprano

Letrozol Glenmark está indicado para el tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama invasivo hormono-dependiente en mujeres post-menopáusicas que hayan recibido con anterioridad una terapia adyuvante estándar con tamoxifeno durante 5 años.

Primera y segunda línea de tratamiento del cáncer de mama avanzado

Letrozol Glenmark está indicado para el tratamiento de primera línea en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado hormono-dependiente.

Letrozol Glenmark también se encuentra indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado post-menopáusico natural o inducido de manera artificial, tras progresión o recurrencia de la enfermedad y que han sido tratadas en forma previa con antiestrógenos.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama

Letrozol Glenmark está indicado para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER-2 negativo y receptor hormonal positivo en mujeres post-menopáusicas en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la cirugía inmediata.

La eficacia no ha sido demostrada en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal negativo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica: 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 post-menopáusicas, los estrógenos proceden principalmente de la acción del enzima aromatasa, que convierte los andrógenos (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 enzima aromatasa, por unión competitiva con el hemo 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 post-menopáusicas sanas, con dosis únicas de 0,1, 0,5 y 2,5 mg se observó que suprimen la estrona del 75% al 78% y el estradiol sérico en un 78%, respecto de los valores basales. La supresión máxima se logró entre 48 y 78 horas. En las pacientes post-menopáusicas con cáncer de mama avanzado, dosis diarias de 0,1 a 5 mg suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75-95% respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas. Con dosis de 0,5 mg y superiores, 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 esteroideogénesis 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 post-menopáusicas 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; 0,5; 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 post-menopáusicas sanas, después de dosis únicas de letrozol de 0,1; 0,5; y 2,5 mg, no se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de andrógenos (androstenediona y testosterona) ni en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en mujeres post-menopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 a 5 mg, lo que indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no conduce a la 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.

Farmacocinética: Letrozol se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). Los alimentos reducen ligeramente la velocidad de absorción, pero no alteran la magnitud de la absorción (ABC). Este efecto menor no es de relevancia clínica, por lo tanto, puede administrarse letrozol con o sin alimentos.

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

La metabolización a carbinol (farmacológicamente inactivo) es la principal vía de eliminación del letrozol ($CL_m = 2.1$ l/h), pero es relativamente lento cuando se lo compara con el flujo sanguíneo hepático (90 l/h). Las isoenzimas 3A4 y 2A6 de la 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 hasta 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ de la dosis) fue en forma de glucurónido del metabolito carbinol, un 9% a dos metabolitos no identificados y el 6% a letrozol inalterado.

La vida media aparente de eliminación terminal en plasma es de 2 a 4 días. Luego de dosis diarias de 2,5 mg, se alcanzan niveles de estado estacionario en 2-6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de la administración de una dosis única de 2,5 mg y son entre 1,5 a 2 veces mayores que los valores para el estado estacionario predichos 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. No hay acumulación continua del letrozol ya que los niveles del estado estacionario se mantienen a lo largo del tiempo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

-Pacientes de edad avanzada: la edad no tiene efectos sobre la farmacocinética de letrozol.

-Pacientes con insuficiencia renal: en un estudio con 19 voluntarios de diversos grados de disfunción renal no se observó efecto sobre la farmacocinética de letrozol después de la administración de una dosis única de 2,5 mg. No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ($CL_{cr} \geq 10$ mL/min). Se dispone de información limitada en pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 10$ mL/min).

-Pacientes con insuficiencia hepática: en un estudio similar con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática, los valores medios del ABC de los voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) fue un 37% mayor que los de los sujetos normales, pero dentro del rango observado en sujetos sin deterioro funcional. En un estudio comparando la farmacocinética de letrozol después de una dosis oral única en ocho sujetos de sexo masculino con cirrosis hepática grave (Child-Pugh grado C) con la farmacocinética en voluntarios sanos (n= 8), el ABC y el $t_{1/2}$ aumentaron en un 95 y 187% respectivamente. Por tanto, Letrozol Glenmark debe administrarse con precaución y después de considerar el riesgo/beneficio en este tipo de pacientes.

POSOLOGIA / DOSIFICACION

Pacientes adultas post-menopáusicas y de edad avanzada: la dosis recomendada es de 2,5 mg (equivalente a 1 comprimido) una vez por día. El tratamiento se continuará durante 5 años o hasta que la progresión del tumor sea evidente, dependiendo siempre del criterio médico. No es necesario el ajuste posológico en las pacientes de edad avanzada.

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

En el tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación, el tratamiento con Letrozol Glenmark 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 seguido de tamoxifeno 3 años).

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

-Población pediátrica: no se recomienda el uso de Letrozol Glenmark en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de letrozol en niños y adolescentes hasta 17 años de edad. Se dispone de datos limitados y no se puede hacer una recomendación posológica.

-Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis de Letrozol Glenmark en pacientes con insuficiencia renal con una depuración de creatinina ≥ 10 ml/min. No se dispone de suficientes datos sobre casos de insuficiencia renal con depuración de creatinina < 10 ml/min.

-Pacientes con insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis de Letrozol Glenmark 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.

MODO DE ADMINISTRACION

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

Si la paciente olvida una dosis, debe tomarla tan pronto como se acuerde. Sin embargo, si es casi el momento de tomar la dosis siguiente (dentro de las 2 o 3 horas siguientes), se debe saltar la dosis olvidada, y la paciente debe retomar su régimen de dosificación regular. No se debe dar una dosis doble porque con dosis diarias superiores a la dosis recomendada de 2,5 mg, se observó una sobre-proporcionalidad con la exposición sistémica.

IF-2020-23880092-APN-DGA#ANMAT

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de la fórmula.

- Estado endócrino pre-menopáusico.
- Embarazo.
- Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas: el metabolismo de letrozol está parcialmente mediado vía CYP2A6 y CYP3A4. Cimetidina, un inhibidor débil e inespecífico de los enzimas CYP₄₅₀, no afectó las concentraciones plasmáticas de letrozol. Se desconoce el efecto de los inhibidores potentes del CYP₄₅₀. No existe experiencia clínica hasta la fecha sobre el uso de letrozol en combinación con estrógenos u otros agentes antineoplásicos, aparte de tamoxifeno. El tamoxifeno, otros antiestrógenos o terapias que contienen estrógeno pueden 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 antiestrógenos o con estrógenos.

In vitro, letrozol inhibe los isoenzimas 2A6 del citocromo P₄₅₀ y, moderadamente, 2C19, pero se desconoce la relevancia clínica. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante letrozol con medicamentos cuya eliminación dependa principalmente de estos isoenzimas y cuyo índice terapéutico sea estrecho (ej. fenitoína, clopidogrel).

Estado peri-menopáusico: 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 Glenmark. Sólo deben recibir tratamiento con Letrozol Glenmark mujeres en estado endocrino post-menopáusico claramente establecido. Puesto que existen informes de mujeres que recuperan la función ovárica durante el tratamiento con Letrozol a pesar de tener un estado post-menopáusico claro al inicio del tratamiento, el médico debe comentar la necesidad de una anticoncepción adecuada en caso necesario.

Insuficiencia renal: letrozol no ha sido investigado en un número suficiente de pacientes con una depuración de creatinina < 10 ml/min. Se debe considerar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo para estos pacientes antes de la administración de Letrozol Glenmark (ver **Farmacocinética en Poblaciones Especiales**).

Insuficiencia hepática: 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 (ver **Farmacocinética en Poblaciones Especiales**).

Efectos a nivel óseo: letrozol es un potente agente que disminuye los estrógenos. 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 controlarse 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 un agente de tratamiento

secuencial (letrozol 2 años seguido por tamoxifeno 3 años) dependiendo del perfil de seguridad de la paciente.

Uso en deportistas: se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene letrozol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

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.

Empleo en embarazo: la experiencia en humanos en la que han aparecido casos aislados de defectos al nacer (fusión labial, ambigüedad genital), sugiere que letrozol puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Letrozol Glenmark está contraindicado durante el embarazo.

Empleo en 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 Glenmark está contraindicado durante la lactancia.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad: la administración oral de letrozol a ratas hembra resultó en una disminución de los apareamientos y de los cocientes de embarazo y aumentos de las pérdidas previas a la implantación.

Investigaciones *in vivo* e *in vitro* sobre el potencial mutagénico de letrozol no revelaron indicios de genotoxicidad.

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas en ratas, no se observó ningún tumor relacionado con el tratamiento en las ratas macho. En las ratas hembra se encontró una baja incidencia de tumores de mama benignos y malignos con todas las dosis de letrozol así como también un aumento, generalmente relacionado con la dosis, de la incidencia de tumores benignos de células de la teca granulosa ovárica con todas las dosis de letrozol analizadas. Se consideró que estos tumores están relacionados con la inhibición farmacológica de la síntesis de estrógenos y pueden ser debidos al aumento de LH que resulta de un descenso de los estrógenos circulantes.

Letrozol fue embriotóxico y fetotóxico en ratas y conejas 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 de la droga.

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 estudios en animales. En mujeres pre-menopáusicas, 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias: la influencia de letrozol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puesto que se han observado fatiga y mareo con el uso de letrozol y se ha notificado somnolencia de forma poco frecuente, se recomienda precaución al conducir y operar maquinarias.

Otras advertencias: se debe evitar la administración concomitante de Letrozol Glenmark con tamoxifeno, otros antiestrógenos o **Page 14 de 147** que contienen estrógenos puesto que estas sustancias pueden disminuir la acción farmacológica de

letrozol. Puesto que los comprimidos contienen lactosa, no se recomienda el uso de Letrozol Glenmark en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia grave de lactasa o de malabsorción de glucosa-galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Hasta aproximadamente un tercio de las pacientes tratadas con letrozol en la indicación metastásica y aproximadamente un 80% de las pacientes en la indicación adyuvante, así como en la indicación adyuvante de continuación presentaron reacciones adversas durante los ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas aparecieron durante las primeras semanas del tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron sofocos, hipercolesterolemia, artralgia, fatiga, aumento de la sudoración y náuseas.

Otras reacciones adversas importantes que pueden aparecer con letrozol son: eventos óseos como osteoporosis y/o fracturas óseas y eventos cardiovasculares (incluyendo eventos cerebrovasculares y tromboembólicos). La categoría de frecuencia de estas reacciones adversas se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Listado tabular de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a su frecuencia: Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente $\geq 1\%$ a $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$; Rara $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$, Muy rara $< 0,01\%$; Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuente	Infección del tracto urinario
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Poco frecuente	Dolor tumoral ¹
Trastornos en la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuente	Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente	Hipercolesterolemia
Frecuente	Disminución del apetito, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Depresión
Poco frecuente	Ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente	Dolor de cabeza, mareos
Poco frecuente	Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia), disgeusia, accidente cerebrovascular, síndrome del túnel carpiano
Trastornos oculares	

Poco frecuente	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa
Trastornos cardiacos	
Frecuentes	Palpitaciones ¹
Poco frecuente	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 frecuente	Sofocos
Frecuente	Hipertensión
Poco frecuente	Tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis superficial y venosa profunda profunda)
Rara	Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuente	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas, vómitos, dispepsia ¹ , constipación, dolor abdominal, diarrea
Poco frecuente	Estomatitis ¹ , sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, ictericia
Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Muy frecuente	Hiperhidrosis
Frecuente	Alopecia, erupciones (incluyendo erupción eritematosa, maculo-papular, psoriasiforme y vesicular), sequedad de la piel
Poco frecuente	Prurito, urticaria
Frecuencia no conocida	Angioedema, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuente	Artralgia
Frecuente	Mialgia, dolor óseo ¹ , osteoporosis, fracturas óseas, artritis
Poco frecuente	Tendinitis
Rara	Rotura de tendón
Frecuencia no conocida	Dedo en gatillo
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuente	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuente	Hemorragia vaginal
Frecuencia no conocida	Flujo vaginal, sequedad vaginal, dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	
Muy frecuente	Fatiga (incluyendo astenia, malestar)
Frecuente	Edema periférico, dolor torácico
Poco frecuente	Edema general, pirexia, sequedad de mucosas, sed

Investigaciones	
Frecuente	Aumento de peso
Poco frecuente	Pérdida de peso

¹Reacciones adversas notificadas solo en la indicación metastásica.

Algunas reacciones adversas se han notificado con frecuencias marcadamente diferentes en la indicación de tratamiento adyuvante. Las siguientes tablas aportan información sobre las diferencias significativas en letrozol frente a la monoterapia con tamoxifeno y en el tratamiento secuencial letrozol-tamoxifeno:

Tabla 2. Monoterapia adyuvante de letrozol frente a monoterapia con tamoxifeno – reacciones adversas con diferencias significativas

Eventos adversos	Letrozol, tasa de incidencia	Tamoxifeno, tasa de incidencia
Fractura ósea	10,1% (13,8%)	7,2% (10,5%)
Osteoporosis	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Eventos tromboembólicos	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarto de miocardio	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplasia endometrial/ cáncer de endometrio	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Nota: La duración mediana del tratamiento fue de 60 meses. El periodo de reporte incluye el periodo de tratamiento más 30 días luego de discontinuar el tratamiento. Los porcentajes en paréntesis indican las frecuencias de evento a cualquier momento luego de la aleatorización, incluyendo el periodo de tratamiento post-estudio. La mediana de seguimiento fue de 73 meses.

Tabla 3. Tratamiento secuencial frente a monoterapia con letrozol – eventos adversos con diferencias significativas

Eventos adversos	letrozol monoterapia	letrozol → tamoxifeno	Tamoxifeno → letrozol
Fracturas óseas	9,9%	7,6%*	9,6%
Trastornos proliferativos del endometrio	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Sofocos	37,7%	41,7%**	43,9%**
Hemorragia vaginal	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Significativamente menor que con la monoterapia con letrozol

** Significativamente mayor que con la monoterapia con letrozol

Nota: el periodo de notificación es durante el tratamiento o en los 30 días tras la finalización del tratamiento

Reacciones adversas cardiacas

En la indicación adyuvante, además de los datos presentados en la Tabla 2, se notificaron las siguientes reacciones adversas para letrozol y tamoxifeno, respectivamente (con una mediana de duración del tratamiento de 60 meses más 30 días): angina que requiere cirugía (1,0% frente a 1,0%); insuficiencia cardiaca (1,1%

frente a 0,6%); hipertensión (5,6% frente a 5,7%); accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (2,1% frente a 1,9%).

En la indicación adyuvante de continuación se notificaron para letrozol (mediana de duración del tratamiento 5 años) y para placebo (mediana de duración del tratamiento 3 años), respectivamente: angina que requiere cirugía (0,8% frente a 0,6%); angina de nueva aparición o empeoramiento (1,4% frente a 1,0%); infarto de miocardio (1,0% frente a 0,7%); evento trombo-embólico* (0,9% frente a 0,3%); accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio* (1,5% frente a 0,8%).

Los eventos marcados con * fueron diferentes de forma estadísticamente significativa en los dos brazos de tratamiento.

Reacciones adversas óseas

Para consultar los datos de seguridad ósea de la indicación adyuvante, ver la Tabla 2.

En la indicación adyuvante de continuación, un número significativamente mayor de pacientes tratados con letrozol presentaron fracturas óseas u osteoporosis (fracturas óseas, 10,4% y osteoporosis, 12,2%) comparado con pacientes en el brazo placebo (5,8% y 6,4%, respectivamente). La mediana de duración de tratamiento fue de 5 años para letrozol frente a 3 años para placebo.

SOBREDOSIS

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

Presentación: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C PROTEGIDO DE LA LUZ.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE
VENCIMIENTO**

**ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIRE EL TRATAMIENTO O
MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO**

Certificado: N° 52.744

Última revisión: Marzo 2020

Glenmark Generics S.A.
Calle 9 N° 593
Parque Industrial Pilar
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com
Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com
Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica
M.N. 12.609

Elaborado en: Arengreen 830 (C1407 CYH) – C.A.BA – ARGENTINA

▲ *Idem para los elaboradores alternativos: CRAVERI S.A.I.C., BLIPACK S.A. y Laboratorio VARIFARMA S.A.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-22813167 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.02 13:52:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.02 13:53:04 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

LETROZOL GLENMARK

LETROZOL 2,5 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

VIA ORAL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene: Letrozol 2,50 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato de sodio, Povidon K-30, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Almidón pregelatinizado, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio.

Lote

Vencimiento

**Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Información sobre el producto: ver prospecto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado: N° 52.744

Última revisión: Mayo 2016

Glenmark Generics S.A.
Calle 9 Ing. Meyer Oks N°593 (B1629MAX)
Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina
T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

Elaborado en Teodoro Villardebó 2839/45/55/65, C.A.B.A.

▲ Idem para los elaboradores alternativos: CRAVERI S.A.I.C., BLIPACK S.A. y Laboratorio VARIFARMA S.A.

IF-2020-23880092-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-22813167 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.02 13:51:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.02 13:52:31 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

LETROZOL GLENMARK

LETROZOL 2,5 mg.

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

VIA ORAL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene: Letrozol 2,50 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón glicolato de sodio, Povidon K-30, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Almidón pregelatinizado, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio.

Lote

Vencimiento

**Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C, protegido de la luz
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Información sobre el producto: ver prospecto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado: N° 52.744

Última revisión: Mayo 2016

Glenmark Generics S.A.
Calle 9 Ing. Meyer Oks N°593 (B1629MAX)
Parque Industrial Pilar, Buenos Aires, Argentina
T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

Elaborado en Teodoro Villardebó 2839/45/55/65, C.A.B.A.

• Idem para los elaboradores alternativos: CRAVERI S.A.I.C., BLIPACK S.A. y Laboratorio VARIFARMA S.A.

IF-2020-23880092-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-22813167 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.02 13:51:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.02 13:52:31 -03:00