

### I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

<b>NOMBRE</b>	LETROCARE® 2,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	Letrozol 2,5 mg
<b>REGISTRO SANITARIO</b>	INVIMA 2019M-0018944
<b>EXPEDIENTE</b>	20143384

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20143384	01	Caja por 30 Tabletas recubiertas en Blister Alu/-PVDC/PVC-PE/PVDC por 15 Tabletas recubiertas.
20143384	02	Caja por 60 Tabletas recubiertas en Blister Alu/-PVDC/PVC-PE/PVDC por 10, 15 o 20 Tabletas recubiertas.
20143384	03	Caja por 90 Tabletas recubiertas en Blister Alu/-PVDC/PVC-PE/PVDC por 15 Tabletas recubiertas.
20143384	04	MUESTRA MÉDICA: Caja por 15 Tabletas recubiertas en Blister Alu/-PVDC/PVC-PE/PVDC

<b>CONDICIÓN DE VENTA</b>	Con fórmula facultativa
<b>VIDA ÚTIL</b>	Tres (3) años a partir de la fecha de fabricación.
<b>ALMACENAMIENTO</b>	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

### II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

<b>FABRICANTE</b>	ATLAS PHARM S.A.
<b>DIRECCIÓN</b>	ASABLANCA, BERRECHID, QUARTI - Marruecos
<b>TELÉFONO/ WEB</b>	<a href="http://www.tecnimede.com">http://www.tecnimede.com</a>
<b>TITULAR DEL REGISTRO</b>	Altadis Farmacéutica S.A.S
<b>IMPORTADOR</b>	Altadis Farmacéutica S.A.S

### III. COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene Letrozol 2.5 mg.

#### IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
L02BG04	Letrozol	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	Terapia endocrina	Antagonistas de hormonas y agentes relacionados	Inhibidores enzimáticos

#### V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

**FORMA FARMACÉUTICA**      Tabletas con o sin recubrir que no modifiquen liberación fármaco

**VÍA ADMINISTRACIÓN**      Oral

#### INDICACIONES

Tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas afectas de cáncer de mama incipiente invasivo con receptores hormonales. El tratamiento adyuvante de continuación en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama incipiente invasivo que han recibido previamente tratamiento adyuvante convencional con tamoxifeno durante 5 años. El tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado hormonodependiente. El tratamiento del cáncer de mama avanzado, después de la recidiva o la progresión de la enfermedad, en mujeres en un estado endocrino posmenopáusico natural o inducido artificialmente y que han recibido con anterioridad tratamiento con antiestrógenos. el tratamiento neoadyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama her-2 negativo con presencia de receptores hormonales en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la intervención quirúrgica inmediata.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Disfunción renal no se han investigado los efectos de letrozol en pacientes con una depuración de creatinina < 10 ml/min. Antes de administrar letrozol se deben sopesar detenidamente los posibles riesgos y beneficios. Disfunción hepática en pacientes con disfunción hepática grave (clase c de la escala de child-pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal son aproximadamente dos veces

mayores que las observadas en voluntarias sanas. En consecuencia, tales pacientes deben someterse a una supervisión rigurosa efectos óseos se han registrado casos de osteoporosis y fracturas óseas con el uso de letrozol. Por consiguiente, se recomienda vigilar la salud ósea general durante el tratamiento estado menopáusico en pacientes cuyo estado menopáusico no se conoce, se medirán las concentraciones de hormona luteinizante (lutropina [Lh]), hormona foliculoestimulante (fsh) o estradiol antes de comenzar el tratamiento con letrozol. Solo deben recibir letrozol las mujeres con un estado endocrino posmenopáusico confirmado. Fecundidad la acción farmacológica del letrozol es la reducción de la producción de estrógenos por inhibición de la aromataasa. En las mujeres premenopáusicas, la inhibición de la síntesis de estrógenos comporta un aumento, por retroalimentación, de las concentraciones de gonadotropinas (Lh, fsh). A su vez, las concentraciones elevadas de fsh estimulan el crecimiento folicular y pueden inducir la ovulación. Interacciones se evitará la administración simultánea de letrozol con tamoxifeno u otras terapias que contengan antiestrógenos o estrógenos, dado que estos medicamentos pueden disminuir la actividad farmacológica del letrozol. No se sabe cómo se produce esta interacción manejo y uso de máquinas durante el tratamiento con letrozol, se han registrado casos de fatiga y mareos, y también somnolencia de forma ocasional, por lo que se aconseja tener cautela al conducir o utilizar máquinas.

## POSOLOGÍA

*Pacientes adultos y de edad avanzada:* La dosis recomendada de letrozol 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 seguido de tamoxifeno 3 años). En el tratamiento neoadyuvante, el tratamiento con letrozol podría continuarse 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/o otras opciones de tratamiento comentadas con el paciente.

*Población pediátrica:* No se recomienda el uso de letrozol en niños y adolescentes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de letrozol

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

en niños y adolescentes hasta 17 años. Se dispone de datos limitados y no se puede hacer una recomendación posológica.

**Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de dosis de letrozol en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina  $\geq 10$  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 de letrozol 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.

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 de CYP450.

No existe experiencia clínica hasta la fecha sobre el uso de letrozol en combinación con estrógenos u otros agentes anticancerosos, 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 (p.ej. fenitoína, clopidogrel).

## USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

**Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil:** Sólo deben utilizar letrozol mujeres con un estado postmenopáusico claramente establecido. Puesto que existen informes de mujeres que recuperan la función ovárica durante el tratamiento con letrozol a pesar de tener un estado postmenopáusico claro al inicio del tratamiento, el médico debe comentar la necesidad de una anticoncepción adecuada en caso necesario

**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 está contraindicado durante el embarazo.

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.

Fertilidad: La acción farmacológica de letrozol es reducir la producción de estrógenos por inhibición de la aromatasas. 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.

#### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINAS**

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

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS**

La frecuencia de reacciones adversas para letrozol se basa principalmente en datos recogidos a partir de ensayos clínicos. 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. 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).

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, primero las más frecuentes, utilizando la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: Infección del tracto urinario

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo 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, aumento del apetito

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Depresión. Poco frecuentes: Ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad

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.

Trastornos oculares: Poco frecuentes: Cataratas, irritación ocular, visión borrosa.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: Palpitaciones. Poco frecuentes: Taquicardia, eventos cardíacos 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 cerebral.

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 los enzimas hepáticos, 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. Poco frecuentes: Prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Angioedema, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy frecuentes: Artralgia. Frecuentes: Mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas, artritis.

Frecuencia no conocida: Tendinitis. Rotura de tendón. Dedo en gatillo

Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes 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 y dolor torácico. Poco frecuentes: Edema general, sequedad de las mucosas, sed, pirexia.

Exploraciones complementarias: Frecuentes: Aumento de peso. Poco frecuentes: Pérdida de peso.

Reacciones adversas cardíacas: 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 cardíaca (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 tromboembólico\* (0,9% frente a 0,3%); accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio\* (1,5% frente a 0,8%).

Reacciones adversas óseas: Para consultar los datos de seguridad ósea de la indicación adyuvante,. 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 del tratamiento fue de 5 años para letrozol frente a 3 años para placebo.

## **SOBREDOSIS**

Se han notificado casos aislados de sobredosis con letrozol. No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

## **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

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 – 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 P450 de la aromatasa, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente.

En mujeres postmenopáusicas sanas, dosis únicas de 0,1 mg, 0,5 mg, y 2,5 mg de letrozol suprimen la estrona y estradiol séricos en un 75%, 78% y 78% de los niveles basales, respectivamente. La supresión máxima se alcanzó en 48-78 horas.

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:** Letrozol se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). Los

alimentos disminuyen ligeramente la velocidad de absorción (tmáx mediana: 1 hora en ayunas versus 2 horas con la comida; y Cmáx media:  $129 \pm 20,3$  nmol/l en ayunas versus  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l con la comida), pero no altera la magnitud de la absorción (AUC). Este efecto menor en la velocidad de absorción no se considera clínicamente relevante y por lo tanto letrozol puede administrarse independientemente de las comidas.

**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  $^{14}\text{C}$ , 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  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

**Metabolismo o Biotransformación:** El aclaramiento metabólico a un metabolito carbinol, inactivo farmacológicamente, es la vía de eliminación principal de letrozol ( $\text{CL}_m = 2,1$  l/h) pero es relativamente lento cuando se compara con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Se observó que los isoenzimas del citocromo P450, 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  $^{14}\text{C}$  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.

**Eliminación:** La semivida de eliminación terminal aparente en plasma es de 2 a 4 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 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. Teniendo en cuenta que se mantienen niveles en estado estacionario con el tiempo, puede concluirse que no se produce acumulación continua de letrozol

En una serie de estudios de seguridad preclínica llevados a cabo con especies animales estándar, no se encontraron indicios de toxicidad sistémica o en órganos diana. Letrozol mostró un bajo grado de toxicidad aguda en roedores expuestos a dosis de hasta 2000 mg/kg. En perros, letrozol causó signos de toxicidad moderada a dosis de 100 mg/kg. En estudios de toxicidad de hasta 12 meses con dosis repetidas en ratas y en perros, los principales hallazgos observados pueden atribuirse a la acción farmacológica de la sustancia activa. El nivel de no efecto adverso fue de 0,3 mg/kg en ambas especies. 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.

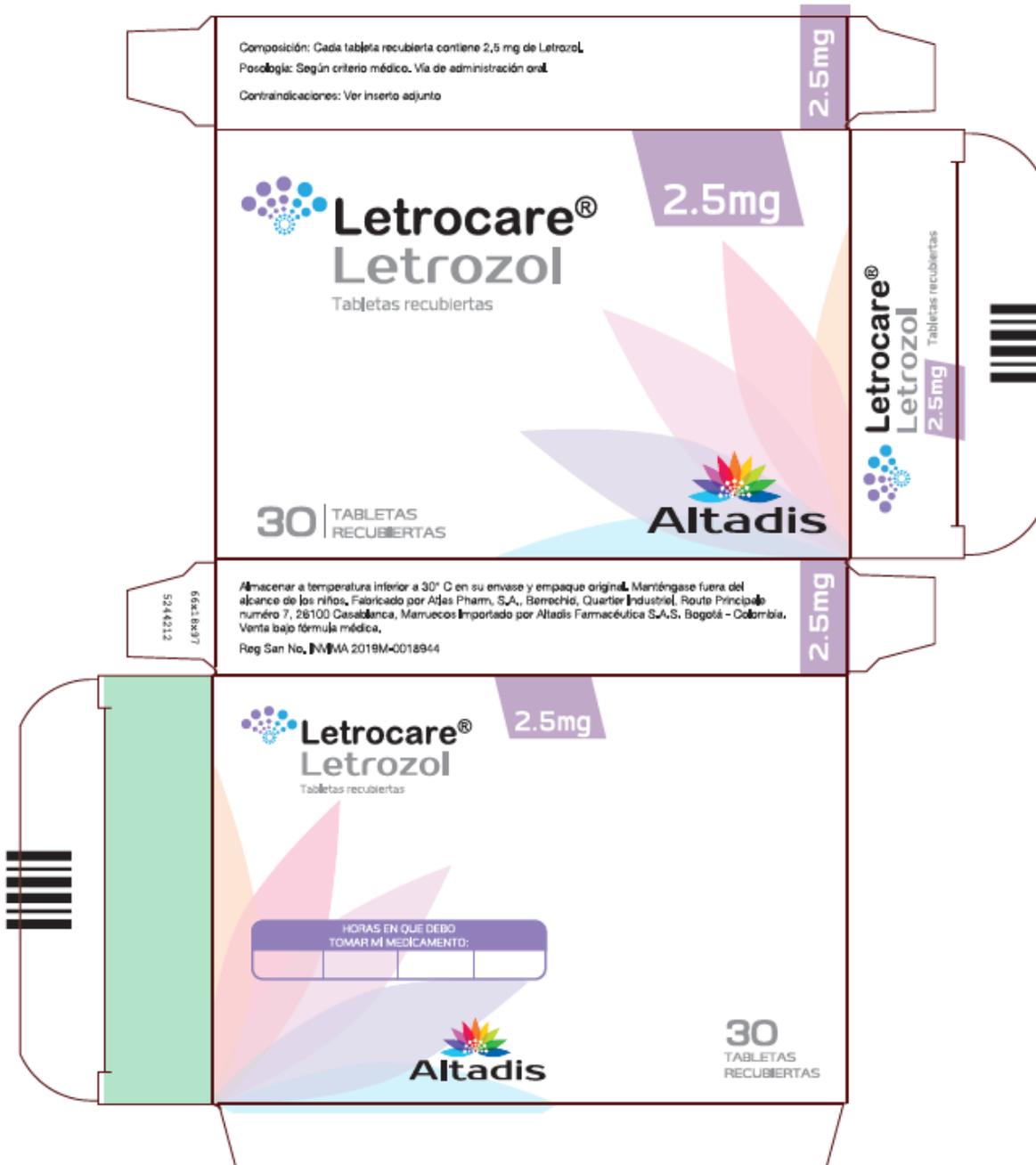
## **TOXICIDAD**

En un estudio de carcinogénesis de 104 semanas en ratones, no se observó ningún tumor relacionado con el tratamiento en los ratones macho. En los ratones hembra, se observó 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 del medicamento. 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.

## **INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

**ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO**



*El fabricante actualizó esta información por última vez el 30 de Julio de 2020*

*El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.*

### **Bibliografía**

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 30 de julio de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 30 de julio de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>