

letrozol

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

Comprimido revestido

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido, 2,5 mg. Embalagem contendo 28 comprimidos.

USO ADULTO

Uso Oral

Composições:

Cada comprimido de letrozol 2,5 mg contém:

Letrozol.....2,5 mg
 Excipientes q.s.p.1 comprimido
 Excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido glicolado de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio vegetal, hidroxipropilmetilcelulose/polietilenoglicol, dióxido de titânio rutilo, óxido de ferro amarelo, água deionizada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Letrozol é um agente antineoplásico inibidor da biossíntese de estrôgeno.

Indicações do Medicamento

Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

Letrozol é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizada, positivo para receptor hormonal, para permitir subsequente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve estar de acordo com os padrões atuais.

Risco do Medicamento

Letrozol está contra-indicado em mulheres grávidas que estejam amamentando ou que apresentem alergia ao letrozol ou a algum dos componentes da formulação. Seu médico deve ser avisado se você ainda está menstruando ou se sofre de doença grave dos rins.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas
 É improvável que letrozol prejudique a capacidade das pacientes de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, cansaço e tontura foram observados com o uso de letrozol e por essa razão, as pacientes devem ser avisadas de que suas capacidades físicas ou mentais, necessárias para operar máquinas ou dirigir veículos, podem estar prejudicadas.

Restrições a Grupos de Risco

Gravidez e lactação

Informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento, ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando. Letrozol não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Modo de Uso

Adultos e pacientes idosas: A dose recomendada de letrozol é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com letrozol deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosas.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática:

Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência hepática ou renal (clearance (de puração) de creatinina \geq 10 mL/min). Entretanto pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão (veja "Farmacocinética").

Cuidados de administração

Os comprimidos devem ser tomados com o auxílio de um líquido. Se você se esquecer de tomar uma dose, faça-o assim que se der conta do esquecimento. No entanto se já estiver próximo ao horário da dose seguinte, não tome o comprimido que você esqueceu e retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (os dois comprimidos de uma só vez). Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Reações Adversas

Letrozol é geralmente bem tolerado, entretanto algumas reações desagradáveis podem ocorrer, como dor de cabeça, enjoo, inchaço, cansaço, ondas de calor, adelgaçamento do cabelo, alergias da pele, vômito, indigestão, aumento de peso, dores musculares, aumento ou perda de apetite, sangramento vaginal, corrimento vaginal, constipação, tontura e aumento da transpiração. Essas reações têm, em sua maioria, intensidade de leve a moderada e raramente são graves o suficiente para determinar a interrupção do tratamento. Essas reações podem estar associadas à própria doença ou serem subsequentes da interrupção da produção de hormônio pelo organismo (como ondas de calor e adelgaçamento do cabelo). Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Conduta em Caso de Superdose

Isolados casos de superdosagem com letrozol foram relatados. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdosagem, devendo-se proceder a tratamento sintomático e de suporte.

Cuidados de Conservação

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30° C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Prazo de validade

24 meses a partir da data de fabricação impressa no cartucho.

Não utilizar o produto fora do prazo de validade impresso na embalagem.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando,

antes do início ou durante o tratamento.

NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: Inibidor não esteróide da aromatase (inibidor da biossíntese de estrôgenos). Agente antineoplásico.

A eliminação do efeito estimulante mediado pelo estrôgeno é um pré-requisito para uma resposta do tumor, nos casos em que o crescimento do tecido tumoral depende da presença de estrôgenos. Em mulheres na pós-menopausa, os estrôgenos são derivados principalmente da ação da enzima aromatase que converte andrôgenos adrenais, sobretudo a androstenediona e a testosterona, à estrona (E1) e estradiol (E2). A supressão da biossíntese de estrôgenos nos tecidos periféricos e no próprio tecido canceroso pode, portanto, ser conseguida pela inibição específica da enzima aromatase.

O letrozol é um inibidor não esteróide da aromatase que inibe à mesma por se ligar competitivamente à porção heme desta subunidade enzimática do citocromo P450, resultando em uma redução da biossíntese de estrôgeno em todos os tecidos.

Em mulheres saudáveis na pós-menopausa, doses únicas de 0,1; 0,5 e 2,5 mg de letrozol suprimem a estrona e o estradiol sérico em 75 – 78% e em 78%, respectivamente, em relação aos valores basais. A supressão máxima é atingida em 48 a 78 horas.

Em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Doses diárias de 0,1 a 5 mg reduziram a concentração plasmática de estradiol, estrona e sulfato de estrona em 75 – 95% em relação aos valores basais, em todas as pacientes tratadas. Com doses de 0,5 mg e superiores, muitos valores de estrona e sulfato de estrona estão abaixo do limite de detecção nas análises, indicando que houve uma redução maior do estrôgeno com essas doses. A redução do estrôgeno foi mantida durante todo o tratamento em todas essas pacientes.

O letrozol é um inibidor altamente específico da atividade da aromatase. Não tem sido observada disfunção da esteroidogênese adrenal. Em pacientes na pós-menopausa, tratadas com letrozol em doses diárias de 0,1 a 5 mg, não foi observada qualquer alteração clinicamente significativa nas concentrações plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxiprogesterona e ACTH ou na atividade da renina plasmática. O teste de estimulação de ACTH realizado após 6 a 12 semanas de tratamento com doses diárias de 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 e 5 mg não indicou qualquer atenuação na produção de aldosterona e de cortisol. Portanto, a suplementação de glicocorticóides e mineralocorticóides não é necessária.

Não foi observada qualquer alteração nas concentrações plasmáticas de andrôgenos (androstenediona e testosterona) em mulheres saudáveis na pós-menopausa, após administração de doses únicas de 0,1; 0,5; e 2,5 mg de letrozol ou nas concentrações plasmáticas de androstenediona de pacientes na pós-menopausa tratadas com doses diárias de 0,1 a 5 mg, indicando que o bloqueio da biossíntese de estrôgenos não leva ao acúmulo de precursores andrôgenos. Os níveis plasmáticos de LH e FSH das pacientes não são afetados pelo letrozol nem a função tireoideana, como avaliado pela captação de TSH, T4 e T3.

Tratamento de primeira linha

Um estudo controlado duplo-cego foi conduzido comparando letrozol 2,5 mg a tamoxifeno como terapia de primeira escolha em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizada, avançado ou metastático. Em 907 mulheres, letrozol foi superior quando comparado ao tamoxifeno em relação ao tempo para progressão da doença (objetivo primário) e ao índice de resposta objetiva global, ao tempo para falha do tratamento e benefícios clínicos.

Resultados específicos são apresentados na tabela 1:

Tabela 1

	Letrozol	Tamoxifeno	p
Tempo para a progressão da doença	9,4 meses	6,0 meses	0,0001
Resposta tumoral objetiva total	30%	20%	0,001
Duração da resposta tumoral objetiva	23 meses	23 meses	
Tempo para falha do tratamento	9,1 meses	5,7 meses	0,0001
Benefícios clínicos	49 %	38%	0,001

Eficácia em tempo para progressão da doença foi consideravelmente superior para o letrozol quando comparado ao tamoxifeno no subgrupo dos pacientes com tumor receptor positivo ou receptor não conhecido. A taxa de resposta tumoral objetiva foi significativamente maior para letrozol quando comparado ao tamoxifeno em pacientes com status receptor positivo. Em pacientes com status receptor desconhecido, houve uma tendência também superior de letrozol sobre tamoxifeno. (Tabela 2)

Tabela 2

	Letrozol	Tamoxifeno	p
Status do receptor			
ER+ ou PgR			
Tempo para progressão da doença	9,7 meses	6,0 meses	0,0002
taxa de resposta tumoral objetiva	31%	21%	0,003
Não conhecido e outros:			
Tempo para progressão da doença	9,2 meses	6,0 meses	0,02
taxa de resposta total	29%	19%	0,07

Tratamento de segunda linha

Dois estudos clínicos controlados foram conduzidos comparando-se 2 dosagens de letrozol (0,5 mg e 2,5 mg) com acetato de megestrol e com aminoglutetimida respectivamente, em mulheres pós-menopausicas com câncer de mama avançado previamente tratado com anti-estrôgenos. Diferenças estatisticamente significantes foram observadas em favor do letrozol 2,5 mg quando comparado ao acetato de megestrol em relação a taxa de resposta ao tumor (24% vs 16%, p=0,04) e em tempo para falha no tratamento (p=0,04). O tempo para progressão não foi significativamente diferente entre as duas substâncias (p=0,2). No segundo estudo, letrozol 2,5 mg estatisticamente superior à aminoglutetimida em tempo para progressão da doença (p=0,008), em tempo para falha do tratamento (p=0,003) e sobrevida global (p=0,002). A taxa de resposta objetiva não foi significativamente diferente entre letrozol 2,5 mg e aminoglutetimida (p=0,06).

Tratamento pré-operatório

Um estudo duplo-cego foi conduzido em 337 pacientes randomizados para letrozol 2,5 mg por 4 meses ou tamoxifeno por 4 meses. Houve 55% de resposta do tumor nos pacientes tratados com letrozol frente a 36% para os pacientes tratados com tamoxifeno (p<0,001) baseado em avaliação clínica. Estes dados foram confirmados por ultrassom (p=0,042) e mamografia (p<0,001) dando a maior taxa de resposta conservativa. Esta resposta foi refletida em um alto número de pacientes estatisticamente significativo no grupo de letrozol que se tornaram elegíveis a ser submetidos à terapia conservadora de tumor de mama (45% dos pacientes do grupo letrozol frente a 35% do grupo do tamoxifeno, p=0,022).

Farmacocinética

Absorção

O letrozol é rápida e completamente absorvido no trato gastrointestinal (biodisponibilidade absoluta média: 99%). A alimentação diminui levemente a taxa de absorção (mediana t_{1/2}: 1 hora em jejum versus 2 horas após alimentação; e média C_{max}: 129 ± 20,3 nmol/L em jejum

versus 98,7 ± 18,6 nmol/L após a alimentação) mas a extensão da absorção (AUC) não é alterada. O efeito de pouca importância sobre a taxa de absorção não é considerado clinicamente significativo e, portanto, o letrozol pode ser administrado sem se considerar o horário das refeições.

Distribuição

A taxa de ligação do letrozol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, principalmente à albumina (55%). A concentração do letrozol nos eritrócitos é algo em torno de 80% da concentração plasmática. Após a administração de 2,5 mg de letrozol marcado com ¹⁴C, aproximadamente 82% da radioatividade no plasma corresponderam ao composto inalterado. Portanto, a exposição sistêmica aos metabólitos é baixa. O letrozol é rápida e extensivamente distribuído aos tecidos. Seu volume de distribuição aos tecidos aparente no steady-state (estado de equilíbrio) é em torno de 1,8 ± 0,47 L/kg.

Metabolismo e eliminação

O clearance (depruração) metabólico para um metabólito farmacologicamente inativo, o carbinol, é a principal via de eliminação do letrozol (CL_{int}=2,1 L/h), mas é relativamente lento quando comparado ao fluxo sanguíneo hepático (em torno de 90 L/h). Descobriu-se que as isoenzimas 3A4 e 2A6 do citocromo P450 são capazes de converter o letrozol a seu metabólito.

A formação de metabólitos de pouca importância não identificados e a excreção renal e fecal direta desempenham um papel de pouca importância na eliminação total do letrozol. Em um período de 2 semanas, após a administração de 2,5 mg de letrozol marcado com ¹⁴C a voluntárias sadias na pós-menopausa, 88,2 ± 7,6% da radioatividade foram recuperados na urina e 3,8 ± 0,9% nas fezes. No mínimo, 75% da radioatividade recuperados na urina até 216 horas (84,7 ± 7,8% da dose) foram na forma de glucuronido do metabólito carbinol, em torno de 9% na forma de 2 metabólitos não identificados e 6% na forma de letrozol inalterado.

A meia vida de eliminação terminal aparente no plasma é em torno de 2 dias. Após a administração diária de 2,5 mg, os níveis de steady-state (estado de equilíbrio) são atingidos em 2 a 6 semanas. As concentrações plasmáticas no steady-state (estado de equilíbrio) são aproximadamente 7 vezes maiores que as concentrações medidas após a administração de dose única de 2,5 mg, e são 1,5 a 2 vezes maiores que os valores de steady-state (estado de equilíbrio) previstos, a partir das concentrações medidas após dose única, indicando uma leve não linearidade na farmacocinética do letrozol em administração diárias de 2,5 mg. Uma vez que os níveis de steady-state (estado de equilíbrio) são mantidos inalterados através do tempo, pode-se concluir que não ocorre acúmulo contínuo de letrozol.

A idade não tem nenhuma influência sobre a farmacocinética do letrozol.

Populações de pacientes especiais

Em um estudo que envolveu voluntárias com diferentes graus de função renal (clearance (depruração) de creatinina em 24 horas de 9 a 116 mL/min), não se detectou qualquer defeito sobre a farmacocinética do letrozol após a administração de dose única de 2,5 mg. Em um estudo similar que envolveu pacientes com diferentes graus de função hepática, a média dos valores da AUC das voluntárias com insuficiência hepática moderada foi 37% maior do que a de pacientes normais, mas ainda dentro da faixa observada em pacientes sem insuficiência hepática.

Em um estudo comparando as farmacocinéticas de letrozol após uma única dose oral em oito pacientes com cirrose hepática e insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) com aquelas ocorridas em voluntários sadios (N=8), AUC e t_{1/2} aumentados para 95 e 187%, respectivamente. Portanto, espera-se que pacientes com câncer de mama e insuficiência hepática grave estejam mais expostos a níveis elevados de letrozol que pacientes sem disfunção hepática grave. Entretanto, uma vez que para pacientes tratados com 5 ou 10 mg/dia nenhum aumento na toxicidade foi

observado, uma redução da dose em pacientes com insuficiência hepática parece não ser justificada, contudo tais pacientes devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão. Em adição, em dois estudos bem controlados envolvendo 359 pacientes com câncer de mama avançado, não se observou qualquer efeito de insuficiência renal (clearance de creatinina calculado: 20 – 50 mL/min) ou disfunção hepática com tal concentração de letrozol.

Dados de segurança pré-clínicos

Em uma variedade de estudos pré-clínicos, conduzidos em animais de espécie padrão, não houve evidências de toxicidade sistêmica ou no órgão-alvo.

O letrozol demonstrou um baixo grau de toxicidade aguda em roedores expostos a doses de até 2000 mg/kg. Em cães, o letrozol causou sinais de toxicidade moderada com doses de 100 mg/kg.

Em estudos de toxicidade com doses repetidas, administradas a ratos e cães por um período de até 12 meses, os principais achados observados podem ser atribuídos à ação farmacológica do composto. Em ambas as espécies, o nível de dose que não acarretou reações adversas foi de 0,3 mg/kg. Ambas as investigações, *in vivo* e *in vitro*, para determinação do potencial mutagênico do letrozol, não revelaram qualquer indicação de genotoxicidade.

Em um estudo de 104 semanas, em ratos, para avaliar a carcinogenicidade, não se observou tumor relacionado ao tratamento em ratos machos. Nas fêmeas, observou-se uma redução na incidência de tumores mamários benignos e malignos, com todas as doses de letrozol.

A administração oral de letrozol a ratas prenhas resultou em um leve aumento na incidência da malformação fetal. Entretanto, não foi possível mostrar se essas malformações foram uma consequência indireta das propriedades farmacológicas (inibição da biossíntese de estrógeno) do letrozol ou um efeito direto do mesmo.

Observações pré-clínicas foram restritas àquelas associadas à ação farmacológica reconhecida, que é a única referência de segurança para uso humano derivada dos estudos em animais.

Estes resultados reforçam as contra-indicações propostas em "Contra-indicações e Gravidez e lactação".

INDICAÇÕES

Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa.

Letrozol é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos.

Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizada, positivo para receptor hormonal, para permitir subseqüente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia.

O tratamento pós-cirúrgico subseqüente deve estar de acordo com os padrões atuais.

CONTRA-INDICAÇÕES

HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO.
PRE-MENOPAUSA ENDOCRINA. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

LETROZOL NÃO FOI INVESTIGADO EM PACIENTES COM CLEARANCE (DEPURAÇÃO) DE CREATININA < 10 ML/Min. DEVE-SE CONSIDERAR CUIDADOSAMENTE O POTENCIAL DE RISCO/BENEFÍCIO PARA CADA PACIENTE ANTES DE SE ADMINISTRAR LETROZOL. EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE (CHILD-PUGH SCORE C), A EXPOSIÇÃO SISTÊMICA E A MEIA-VIDA TERMINAL, FORAM APROXIMADAMENTE O DOBRO QUANDO COMPARADAS A VOLUNTÁRIOS SADIOS. TAIS PACIENTES DEVEM SER MANTIDOS SOB CUIDADOSA SUPERVISÃO (VEJA "FARMACOCINÉTICA").

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

LETROZOL ESTÁ CONTRA-INDICADO DURANTE A GRAVIDEZ E A LACTAÇÃO.

EFEITOS SOBRE A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS E IMPROVÁVEL: O LETROZOL, COMO META, A HABILIDADE DA PACIENTE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS. NO ENTANTO, OBSERVARAM-SE FADIGA E TONTURA COM O USO DE LETROZOL. OS PACIENTES DEVEM, PORTANTO, TER CUIDADO AO OPERAR MÁQUINAS E/OU DIRIGIR VEÍCULOS.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

OS ESTUDOS CLÍNICOS DE INTERAÇÃO COM CIMETIDINA E VARFARINA INDICAM QUE A CO-ADMINISTRAÇÃO DE LETROZOL COM ESSSES FÁRMACOS NÃO RESULTOU EM INTERAÇÕES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS. UMA REVISÃO DOS DADOS DE ENSAIO CLÍNICOS NÃO INDICOU NENHUMA EVIDÊNCIA DE OUTRA INTERAÇÃO CLINICAMENTE RELEVANTE COM OUTRAS DROGAS COMUMENTE PRESCRITAS.

NÃO EXISTE EXPERIÊNCIA CLÍNICA, ATÉ O MOMENTO, SOBRE O USO DE LETROZOL EM COMBINAÇÃO COM OUTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS. LETROZOL INIBE, *IN VITRO*, A ISOENZIMA 2A6 DA CITOCROMO P450 E MODERADAMENTE A 2C19. CYP2A6 NÃO TEM UM PAPEL IMPORTANTE NO METABOLISMO DA DROGA. EM EXPERIMENTOS *IN VITRO* LETROZOL NÃO FOI CAPAZ DE INIBIR SUBSTANCIALMENTE O METABOLISMO DE DIAZEPAM (UM SUBSTRATO DA CYP2C19) EM CONCENTRAÇÕES APROXIMADAMENTE 100 VEZES MAIORES DO QUE AQUELAS OBSERVADAS NO PLASMA NO STEADY-STATE (ESTADO DE EQUILÍBRIO). DESTE MODO, É IMPROVÁVEL QUE OCORRAM INTERAÇÕES CLINICAMENTE RELEVANTES COM CYP2C19. ENTRETANTO, DEVE-SE TER CAUTELA QUANDO LETROZOL FOR USADO EM ADMINISTRAÇÃO CONCOMITANTE COM DROGAS CUJA ELIMINAÇÃO É DEPENDENTE PRINCIPALMENTE DESTAS ISOENZIMAS E CUJO ÍNDICE TERAPÊUTICO É ESTREITO.

REAÇÕES ADVERSAS

NOS ESTUDOS CLÍNICOS, AS REAÇÕES ADVERSAS FORAM GERALMENTE DE INTENSIDADE LEVE A MODERADA E RARAMENTE GRAVES O SUFICIENTE PARA DETERMINAR A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO. MUITAS DAS REAÇÕES ADVERSAS PODEM SER ATRIBUÍDAS TANTO A DOENÇA BÁSICA COMO AS CONSEQUÊNCIAS FARMACOLÓGICAS NORMAIS DA PRIVAÇÃO DE ESTROGÊNIOS (POUX, FOGACHOS E ADELGACAMENTO DOS CABELOS). A TABELA A SEGUIR TRAZ, EM ORDEM DECRESCENTE DE FREQUÊNCIA, AS REAÇÕES ADVERSAS POSSIVELMENTE RELACIONADAS AO FÁRMACO EM ESTUDO, DE ACORDO COM O INVESTIGADOR, E QUE FORAM RELATADAS COM INCIDÊNCIA SUPERIOR A 2% (TANTO PARA LETROZOL COMO PARA O ACETATO DE MEGESTROL) EM UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO QUE COMPAROU LETROZOL (2,5 MG POR DIA) COM O ACETATO DE MEGESTROL (160 MG POR DIA) POR ATÉ 33 MESES.

Reações adversas

	Letrozol N=174 %	Acetato de megestrol N=189 %
Cefaléia	6,9	4,8
Náusea	6,3	4,2
Edema periférico	6,3	3,7
Fadiga	5,2	6,3
Ondas de calor	5,2	3,7
Adelgaçamento dos cabelos	3,4	1,1
Rash (erupção) cutâneo (1)	3,4	0,5
Vômito	2,9	1,6
Dispepsia	2,9	1,6
Aumento de peso	2,3	8,5
Dores musculoesqueléticas (2)	2,3	1,1
Anorexia	2,3	1,1
Sangramento vaginal	1,7	3,2
Leucorréia	1,7	2,6
Constipação	1,7	2,1
Tonturas	1,1	3,7
Aumento do apetite	1,1	3,7
Aumento da sudorese	1,1	2,1
Dispnéia	0,6	5,8
Trombocitoses (3)	0,6	3,7
Pequena perda sanguínea intermenstrual	0,6	2,1
Hipertensão	0	2,6
Prurido	0	2,6

- (1) Incluindo erupção cutânea eritematosa e erupção cutânea maculopopular.
- (2) Incluindo dores nos braços, dores nas pernas, dores nas costas e dores ósseas.
- (3) Incluindo tromboflebite superficial e profunda.

Outras reações adversas, consideradas possivelmente como tendo relação com o fármaco e relatadas no mínimo por 3 pacientes tratadas com letrozol, com frequência abaixo de 2%, incluem perda de peso e edema generalizado.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Adultos e pacientes idosos

A dose recomendada de letrozol é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com letrozol deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente. Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessária para pacientes com insuficiência hepática ou renal (clearance (depruração) de creatinina < 10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão (veja "Farmacocinética").

SUPERDOSAGEM

Incidentes casos de superdosagem com letrozol foram relatados. Não se conhece nenhum tratamento específico para superdosagem, devendo-se proceder a tratamento sintomático e de suporte.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO. Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

MS - 1.0043.0953

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró

CRF-SP 19.258



EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA.
Av. Ver. José Diniz, 3465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira



Eurofarma
0800-704-3876
eurofarma@eurofarma.com.br
www.eurofarma.com.br