

LETROZOL

Inibidor da aromatase (I-aromatase)
Antineoplásico
Câncer de mama

Letrozol é um medicamento hormonal inibidor de aromatase (mediadora da produção de estrógenos), utilizado como um tratamento hormonal para o câncer de mama. Seu uso é indicado para o tratamento adjuvante de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, para tratamento estendido, tratamento de primeira linha e tratamento avançado da doença e também para terapia pré-operatória com intenção de permitir cirurgia conservadora da mama.

Os inibidores da aromatase (IAs) reduzem os níveis de estradiol no plasma e nos tecidos e reduzem a quantidade de estrogênio disponível para estimular o processo de transcrição mediada por RE, reduzindo também os níveis séricos de estrona e sulfato de estrona.

A investigação com o formestano, um inibidor suicida, foi pioneira no desenvolvimento de um leque de inibidores da aromatase que podem ser inibidores suicidas, como o exemestano, ou competitivos, como o letrozol e anastrozol. Como apresentam boa biodisponibilidade, os inibidores de aromatase usados atualmente em clínica, são administrados por via oral numa toma única diária e o tempo necessário para atingir o máximo de supressão de estrogênios varia entre 2 e 7 dias. Os tempos de meia-vida, variam bastante, sendo para o anastrozol, exemestano e letrozol, respectivamente, 41 horas, 27 horas e 96 horas.

O crescimento do câncer de mama é estimulado pelos estrogênios, os hormônios sexuais femininos. O Letrozol reduz a quantidade de estrogênio do corpo, bloqueando a aromatase e bloqueando também, dessa forma, o crescimento dos cânceres de mama que precisam de estrogênio para crescer. Assim, as células tumorais vão reduzir ou parar sua progressão.

Nome Químico

4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethylene)bisbenzonitril

Fórmula Molecular

C₁₇H₁₁N₅

Classe terapêutica

Inibidor não esteroide da aromatase (inibidor da biossíntese de estrógenos). Agente antineoplásico.

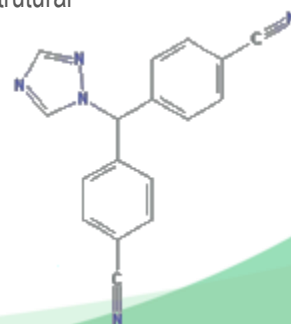
Dose usual

2,5 mg via oral 1 vez dia.

Indicações do produto

- Tratamento de primeira escolha de cancer de mama avançado em mulheres na pos-menopausa;
- Tratamento de cancer 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 cancer de mama localizado, positive para receptor hormonal, para permitir subsequente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia.

Fórmula estrutural



MECANISMO DE AÇÃO

Promove inibição não esferoidal da aromatase por se ligar competitivamente a porção heme desta subunidade enzimática do citocromo P450, resultando em uma redução da biossíntese de estrógeno em todos os tecidos.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

O letrozol é rápido e completamente absorvido no trato gastrointestinal (biodisponibilidade absoluta média: 99,9%). A alimentação exerce efeito de pouca importância sobre a taxa de absorção, logo não é considerado clinicamente relevante 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 de 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 rápido e extensivamente distribuído aos tecidos. Seu volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio é em torno de 1,87 ± 0,47 L/kg.

Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal aparente no plasma é em torno de 2 a 4 dias. Após a administração diária de 2,5 mg, os níveis de 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 administrações diárias de 2,5 mg. Uma vez que os níveis de estado de equilíbrio são mantidos ao longo do tempo, pode-se concluir que não ocorre acúmulo contínuo de letrozol.

ESTUDOS

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 localizado, 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.

	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

Tabela 1

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).

	letrozol	tamoxifeno	P
Status do receptor ER e/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

Tabela 2

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 menopausadas com câncer de mama avançado previamente tratado com anti-estrógenos. 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 a 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 a terapia conservadora de tumor de mama (45% dos pacientes do grupo **letrozol** frente a 35% do grupo do tamoxifeno, $p=0,022$).

CONTRAINDICAÇÃO

Em mulheres grávidas e lactantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos clínicos de interação com cimetidina e warfarina indicam que a coadministração de Letrozol com esses fármacos não resultou em interações clinicamente significativas. Adicionalmente, em um grande estudo clínico não houve evidência de interações clinicamente relevantes nos pacientes que recebiam outros fármacos comumente prescritos (ex., benzodiazepínicos; barbituratos; anti-inflamatórios não esteroides, como diclofenaco sódico; ibuprofeno; paracetamol; furosemida; omeprazol). Não existe experiência clínica, até o momento, sobre o uso de Letrozol em combinação com outros agentes antineoplásicos.

EFEITOS COLATERAIS

Letrozol é geralmente bem tolerado, entretanto algumas reações desagradáveis podem ocorrer, como dor de cabeça, enjoo, inchaço, cansaço, ondas de calor, 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 a própria doença ou serem subsequente 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.

REFERÊNCIAS

Fabricante/fornecedor, 2017. Simpson ER (2003). «Sources of estrogen and their importance». The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 86 (3–5): pp. 225–30. doi:10.1016/S0960-0760(03)00360-1. PMID14623515. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer, the BIG 1-98 Collaborative Group. N Engl J Med, 361:766, 2009 Aug 20 Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as firstline therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 2001;19:2596-606. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003;349:1793-802.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam