

Letrozol Biotenk®

Letrozol

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Letrozol 2,5 mg. Excipientes autorizados: celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, HPMC, PEG 6000, aceite de castor, talco, dióxido de titanio, azul brillante I.a., rojo punzo I.a., c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrógeno.

INDICACIONES

Tratamiento de neoplasias avanzadas de mama en mujeres postmenopáusicas (natural o artificialmente inducida) previamente tratadas con antiestrógenos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Acción farmacológica: inhibidor no esteroide de la aromatasia (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos); agente antineoplásico.

Farmacodinamia: la eliminación de los efectos estimulatorios mediados por los estrógenos es un prerrequisito de la respuesta en los casos en que el crecimiento del tejido neoplásico es estrógeno dependiente. En las mujeres postmenopáusicas, los estrógenos provienen sobre todo de la acción de la enzima aromatasia, que convierte los andrógenos suprarrenales -principalmente androstenediona y testosterona- a estrona y estradiol. La supresión de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el tejido neoplásico mismo por consiguiente, puede lograrse inhibiendo específicamente la enzima aromatasia. El Letrozol es un inhibidor no esteroide de la aromatasia. Inhibe la enzima aromatasia por unión competitiva con el hem de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo cual conduce a una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.

En las mujeres postmenopáusicas sanas, dosis únicas de 0,1, 0,5 y 2,5 mg de Letrozol suprimen la estrona y el estradiol séricos en un 75% a 78% y en un 78% respecto de los valores basales, respectivamente la supresión máxima se logra en 48 a 78 hs

En las pacientes postmenopáusicas con neoplasia avanzada de mama, dosis diarias de 0,1 a 5 mg suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75% a 95% respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas.

Con dosis de 0,5 mg y más, muchos valores de estrona y sulfato de estrona quedan por debajo del límite de detección, lo cual indica que con estas dosis se logra una mayor supresión estrogénica. En todas estas pacientes, la supresión de estrógenos se mantuvo a lo largo de todo el tratamiento.

El Letrozol es altamente específico en la inhibición de la actividad de la aromatasia. No se ha observado alteración de la esteroidogénesis suprarrenal. No 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 las pacientes postmenopáusicas tratadas con una dosis diaria de 0,1 a 5 mg de Letrozol. La prueba de estimulación con ACTH 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. De tal modo, no es necesaria la complementación con glucocorticoides o mineralocorticoides.

No se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de los andrógenos (androstenediona y testosterona) en las mujeres postmenopáusicas sanas después de la administración de una dosis única de 0,1; 0,5 y 2,5 mg de Letrozol o en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en las pacientes postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0,1 a 5 mg, lo que indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no lleva a la acumulación de precursores androgénicos. En las pacientes, los niveles plasmáticos de LH y FSH no son afectados por el Letrozol, así como tampoco la función tiroidea evaluada por TSH, T4 y T3.

En un estudio clínico doble ciego bien controlado, la respuesta tumoral objetiva global (respuesta completa y parcial) en pacientes tratadas con **Letrozol Biotenk** fue de 23,6 %, en comparación con 16,4 % en las pacientes que recibieron acetato de megestrol. La tasa de respuestas mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de 2,5 mg de Letrozol ($p=0.04$)

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: el Letrozol es absorbido rápido y completamente en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). El alimento reduce ligeramente la velocidad de absorción (mediana de t_{max} : 1 hora en ayunas respecto de 2 horas con alimento); y C_{max} media: $129 \pm 20,3$ nmol/l en ayunas respecto de $98,7 \pm 18,6$ nmol/l (con alimento), pero la extensión de la absorción (ABC) no varía. El efecto menor sobre la velocidad de absorción no se considera de relevancia clínica, por lo que el Letrozol se puede tomar con o sin los alimentos.

Distribución: la unión del Letrozol a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 60%, principalmente a albúmina (55%). La concentración de Letrozol en los eritrocitos es de alrededor de 80% de la del plasma. Después de la administración de 2,5 mg de Letrozol marcado con ^{14}C , aproximadamente un 82% de la radioactividad en plasma correspondió al compuesto inalterado. La exposición sistémica a los metabolitos, en consecuencia, es baja. El Letrozol se distribuye rápida y extensamente a los tejidos. Su volumen de distribución aparente en estado estable es de alrededor de $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolismo y eliminación: la metabolización al 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 (aproximadamente 90 l/h). Las isoenzimas 3A4 y 2A6 del 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. En el término de las 2 semanas que siguen a la administración de 2,5 mg de Letrozol marcado con ^{14}C a voluntarias sanas postmenopáusicas, un $88,2 \pm 7,6\%$ de la radioactividad fue recuperado en orina y un $3,8 \pm 0,9\%$, en heces. Por lo menos un 75% de la radioactividad recuperada en orina en hasta 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ de la dosis) fue en forma del glucuronido del metabolito carbinol, alrededor del 9% a dos metabolitos no identificados y un 6% a Letrozol inalterado. La vida media aparente de eliminación terminal en plasma es de alrededor de 2 días. A continuación de una administración diaria de 2,5 mg se alcanzan niveles de estado estable en el término de 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en estado estable son aproximadamente 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de la administración de una dosis única de 2,5 mg, y son 1,5 a 2 veces mayores que los valores predichos para el estado estable a partir de las concentraciones medidas después de la administración de una dosis única. Esto indica una ligera ausencia de linealidad en la farmacocinética del Letrozol con una administración diaria de 2,5 mg. Puesto que los niveles de estado estable se mantienen a lo largo del tiempo, puede concluirse que no hay acumulación continua de Letrozol. La edad no tiene efecto sobre la farmacocinética del Letrozol.

Poblaciones especiales: en un estudio que incluyó a voluntarias con diversos grados de función renal (clearance de creatinina de 24 horas: 9-116 ml/min) no se halló efecto sobre farmacocinética del Letrozol después de una dosis única de 2,5 mg. En un estudio similar en mujeres con diversos grados de trastorno de la función hepática, los valores medios de la ABC en las voluntarias con trastorno moderado de la función hepática fueron 37% mayores que en las mujeres normales, pero aún dentro del rango observado en las mujeres con función normal. Por otra parte, en un estudio que incluyó a 347 pacientes con cáncer de mama avanzado la concentración de Letrozol no fue afectada por la insuficiencia renal (clearance de creatinina calculado: 20-50 ml/min) o trastorno de la función hepática.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Pacientes adultas y gerontes: la dosis recomendada de **Letrozol Biotenk** es de 2,5 mg una vez por día. El tratamiento con **Letrozol Biotenk** debe continuar hasta que la progresión de la neoplasia sea evidente. No se requiere ajuste de dosis en las pacientes gerontes.

Niñas: no aplicable.

Pacientes con trastorno de la función hepática y/o renal: no se requiere ajuste de dosis en las pacientes con trastorno de la función hepática o renal (clearance de creatinina > 10 ml/min) (ver Propiedades farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Premenopausia, embarazo, lactancia.

ADVERTENCIAS
No se han descripto hasta el momento.

PRECAUCIONES

Letrozol Biotenk no se ha investigado en pacientes con clearance de creatinina < 10 ml/min. Puesto que el letrozol se encuentra débilmente ligado a las proteínas plasmáticas (ver Propiedades farmacocinéticas), se anticipa que podría ser removido de la circulación por diálisis. La relación riesgo/ beneficio potencial para estas pacientes debe ser cuidadosamente evaluada antes de la administración de **Letrozol Biotenk**.

Interacciones: los estudios de interacción con la cimetidina y la warfarina indican que la administración conjunta de **Letrozol Biotenk** con estas drogas no tiene efectos clínicamente significativos.

Por otra parte, en un estudio clínico grande no hubo evidencias de interacción clínicamente relevante en las pacientes que recibieron otras drogas de prescripción común (como por ejemplo benzodiacepinas, barbitúricos, AINE tales como el diclofenac sódico y el ibuprofeno, paracetamol, furosemdia, omeprazol). No existe experiencia clínica hasta la fecha acerca del uso de **Letrozol Biotenk** en combinación con otros agentes antineoplásicos.

Embarazo y lactancia: no se han completado estudios de reproducción animal con Letrozol. **Letrozol Biotenk** está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y el uso de máquinas: es improbable que **Letrozol Biotenk** altere la capacidad de las pacientes para conducir vehículos u operar máquinas. Sin embargo, se ha observado fatiga y mareos con el uso de **Letrozol Biotenk**. Debe advertirse a las pacientes que su capacidad física y/o mental requerida para la operación de máquinas o la conducción de un vehículo puede verse alterada.

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos, las experiencias adversas (EA) fueron por lo general leves a moderadas y rara vez lo suficientemente severas como para requerir la interrupción del tratamiento. Muchas EA pueden ser atribuidas a la patología subyacente o bien a las consecuencias farmacológicas normales de la depravación estrogénica (por ejemplo tuforadas de calor, afinamiento del cabello).

El cuadro que se presenta a continuación muestra en orden de frecuencia decreciente las EA -posiblemente relacionadas con la droga en estudio de acuerdo con el investigador-informadas con una incidencia de más del 2,0% (tanto respecto de **Letrozol Biotenk** como del acetato de megestrol) en un estudio clínico controlado con **Letrozol Biotenk** (2,5 mg por día) y acetato de megestrol (160 mg por día) por hasta 33 meses.

EXPERIENCIA ADVERSA	LETROZOL BIOTENK <p>n = 174</p>	ACETATO DE MEGESTROL <p>n =189</p>
CEFALEA	6,9	4,8
NÁUSEAS	6,3	4,2
EDEMA PERIFÉRICO	6,3	3,7
FATIGA	5,2	6,3
TUFORADAS DE CALOR	5,2	3,7
AFINAMIENTO DEL CABELLO	3,4	1,1
RASH (1)	3,4	0,5
VÓMITOS	2,9	1,6
DISPEPSIA	2,9	1,6
AUMENTO DE PESO	2,3	8,5
DOLOR MÚSCULOESQUELÉTICO (2)	2,3	1,1
ANOREXIA	2,3	1,1
SANGRADO VAGINAL	1,7	3,2
LEUCORREA	1,7	2,6
CONSTIPACIÓN	1,7	2,1
MAREOS	1,1	3,7
AUMENTO DEL APETITO	1,1	3,7
AUMENTO DE SUDORACIÓN	1,1	2,1

EXPERIENCIA ADVERSA	LETROZOL BIOTENK <p>n = 174</p>	ACETATO DE MEGESTROL <p>n =189</p>
DISNEA	0,6	5,8
TROMBOFLEBITIS (3)	0,6	3,7
SPOTTING VAGINAL	0,6	2,1
HIPERTENSIÓN	0	2,6
PRURITO	0	2,6

- (1) **Incluye:** rash eritematoso, rash maculopapular.
(2) **Incluye:** dolor en el brazo, dolor lumbar, dolor de piernas, dolor esquelético.
(3) **Incluye:** tromboflebitis superficial y profunda.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

Otras experiencias adversas que se consideraron posiblemente relacionadas con la droga y se informaron en por lo menos 3 pacientes tratadas con **Letrozol Biotenk**, con una frecuencia de menos del 2,0%, fueron pérdida de peso y edema generalizado.

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada. No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

INSTRUCCIONES PARA SU USO/ MANIPULACIÓN

No existen instrucciones específicas para su uso y manipulación.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE

Por favor, lea cuidadosamente la información referida a este producto antes de dar comienzo al tratamiento con **Letrozol Biotenk**. Si usted tiene interrogantes, pregunte a su médico.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

¿Cuál es la acción de Letrozol Biotenk? **Letrozol Biotenk** se emplea en el tratamiento de las enfermedades de la mama, como la que su médico le ha diagnosticado, en mujeres que han pasado la menopausia y que han sido previamente tratadas con antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, que bloquea los efectos del estrógeno). Esto se aplica a pacientes cuya menopausia fue artificialmente inducida, así como a aquellas que han pasado por una menopausia natural. **Letrozol Biotenk** es un inhibidor de la aromatasa. Actúa reduciendo los efectos de la hormona sexual estrógeno en su organismo. Los estrógenos pueden estimular el crecimiento de ciertos tipos de cáncer mamarío.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

Antes de Ingerir Letrozol Biotenk. Es importante que usted informe a su médico si usted presenta otros problemas médicos o si está recibiendo otras medicaciones. Asegúrese de que su médico sepa: -si previamente usted presentó reacciones inusuales o alérgicas al Letrozol o a cualquiera de los componentes de **Letrozol Biotenk**.

- si usted todavía presenta menstruaciones.
- si usted está embarazada o amamantando.

Si la respuesta a cualquiera de los aspectos anteriores es que Sí, **Letrozol Biotenk** no es adecuado para usted.

Usted también debe Informar a su médico si usted padece de lo que sigue:

- patología renal severa.

El médico lo tomará en cuenta antes de su tratamiento con **Letrozol Biotenk** y durante éste.

OTRAS MEDIDAS DE SEGURIDAD

Medicaciones o sustancias que pueden interferir con la acción de Letrozol Biotenk. Hasta el presente no ha habido informes de efectos indeseables cuando se ingirió **Letrozol Biotenk** conjuntamente con otras medicaciones. No obstante, usted debe informar a su médico o farmacéutico antes de comenzar a utilizar otras medicaciones durante su tratamiento con Letrozol Biotenk .

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

¿Qué sucede si usted está embarazada o amamantando? **Letrozol Biotenk** no debe ser usado durante el embarazo o mientras usted esté amamantando. Si usted conduce un vehículo o usa máquinas. En algunas personas se han observado fatiga o mareos. Si esto le sucede, no conduzca vehículos, no use máquinas ni realice tareas que requieran completa atención.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

¿Cómo debe utilizar Letrozol Biotenk? La dosis recomendada de **Letrozol Biotenk** es de 2,5 mg: 1 comprimido una vez por día, por vía oral con un poco de líquido. Su médico decidirá por cuánto tiempo usted deberá ser tratada con **Letrozol Biotenk**.

Niños: **Letrozol Biotenk** no debe emplearse en niños.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

¿Qué sucede si usted pierde una dosis? Si usted olvida tomar una dosis de **Letrozol Biotenk**, no se preocupe; tome la dosis perdida cuando se dé cuenta. Sin embargo, si ya casi es el momento de la dosis siguiente, descarte la dosis perdida y retorne a su esquema habitual. No duplique las dosis.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

¿Qué sucede si usted ha ingerido una sobredosis? **Letrozol Biotenk** es bien tolerado incluso en dosis mayores a la que se lo ha indicado. No obstante, si accidentalmente usted ingiere muchos más comprimidos que la dosis indicada, infórmelo a su médico.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

¿Qué efectos colaterales puede presentar Letrozol Biotenk? Al igual que todas las medicaciones **Letrozol Biotenk** puede causar ciertos efectos indeseados (efectos colaterales). Muchos efectos indeseados observados fueron leves a moderados y rara vez lo suficientemente severos como para interrumpir el tratamiento con **Letrozol Biotenk**. Muchos efectos indeseados pueden ser causados por su enfermedad o por las consecuencias de interrumpir la producción hormonal de su organismo (tales como tuforadas de calor o afinamiento del cabello). Si bien pueden no ocurrir todos los efectos indeseados, en caso de aparecer podrán requerir atención médica. Consulte a su médico si los efectos indeseados no cesan durante el tratamiento o son molestos.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

Los efectos colaterales que pueden presentarse son: dolor de cabeza; tumefacción o hinchazón debidas a retención de líquidos, aumento de peso; fatiga; náuseas vómitos, indigestión, aumento o pérdida del apetito, constipación; tuforadas de calor; afinamiento de cabello; erupción cutánea; dolor muscular, dolor en los huesos (por ejemplo en brazos, piernas, espalda); hemorragia vaginal, secreción vaginal; mareos; sudoración aumentada.

Si usted observa cualquier otro efecto no enumerado antes, consulte con su médico.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO CONSULTE A SU MEDICO. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MEDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (preferentemente entre 15° y 30° C).

Mantener fuera del alcance de los niños. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Letrozol Biotenk, 2,5 mg comprimidos.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Uso exclusivo hospitalario: envases conteniendo 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

^[1] No se han descripto hasta el momento



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 51.861
Dirección Técnica: Silvia G. Balanian, Farmacéutica
Fecha de última revisión: Diciembre de 2004
BIOTENK S.A Zuviria 5747, Capital Federal