Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1463

BUENOS AIRES, 23 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010630-10-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CRAVERI S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1463

establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1463

Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LETROZOL CRAVERI y nombre/s genérico/s LETROZOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por CRAVERI S.A.I.C, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1463

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-010630-10-0

DISPOSICIÓN Nº: 1463

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1463

Nombre comercial: LETROZOL CRAVERI

Nombre/s genérico/s: LETROZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN Nº 830, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LETROZOL CRAVERI

Clasificación ATC: L02BG04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO ADYUVANTE EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA TEMPRANO CON RECEPTOR HORMONAL POSITIVO TRATAMIENTO ADYUVANTE DE CONTINUACION EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA TEMPRANO QUE HAYAN RECIBIDO 5 AÑOS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE A BASE DE TAMOXIFENO TRATAMIENTO DE PRIMERA Y SEGUNDA LINEA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA AVANZADO QUE EXPRESEN RECEPTOR HORMONAL POSITIVO O RECEPTOR HORMONAL DESCONOCIDO TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES EN ESTADO

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1463

POSTMENOPAUSICO NATURAL O ARTIFICIAL TRAS RECAIDA O PROGRESION DE LA ENFERMEDAD, QUE HAYAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON ANTIESTROGENOS

Concentración/es: 2.5 MG de LETROZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LETROZOL 2.5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.0 MG, LACTOSA 45.0 MG, TALCO 0.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 7.0 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 8.0 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.0 MG, ALMIDON DE MAIZ 35.0 MG, OPADRY II 85F 1.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30º C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1463

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1463

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010630-10-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1463, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por CRAVERI S.A.I.C, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LETROZOL CRAVERI

Nombre/s genérico/s: LETROZOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ARENGREEN Nº 830, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LETROZOL CRAVERI

Clasificación ATC: L02BG04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO ADYUVANTE EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA TEMPRANO CON RECEPTOR

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

HORMONAL POSITIVO TRATAMIENTO ADYUVANTE DE CONTINUACION EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA TEMPRANO QUE HAYAN RECIBIDO 5 AÑOS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE A BASE DE TAMOXIFENO TRATAMIENTO DE PRIMERA Y SEGUNDA LINEA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA AVANZADO QUE EXPRESEN RECEPTOR HORMONAL POSITIVO O RECEPTOR HORMONAL DESCONOCIDO TRATAMIENTO DE CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES EN ESTADO POSTMENOPAUSICO NATURAL O ARTIFICIAL TRAS RECAIDA O PROGRESION DE LA ENFERMEDAD, QUE HAYAN RECIBIDO TRATAMIENTO PREVIO CON ANTIESTROGENOS

Concentración/es: 2.5 MG de LETROZOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LETROZOL 2.5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.0 MG, LACTOSA 45.0 MG, TALCO 0.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 7.0 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 8.0 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.0 MG, ALMIDON DE MAIZ 35.0 MG, OPADRY II 85F 1.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30º C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a CRAVERI S.A.I.C el Certificado Nº 56107, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 23 FEB 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1463

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

CRAVERI

1463

000030

LETROZOL CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

LETROZOL CRAVERI

LETROZOL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol..... 2,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 45,0 mg; celulosa microcristalina 7,0 mg; almidón de maíz 35,0 mg; almidón glicolato de sodio 8,0 mg; dióxido de silicio coloidal 1,0 mg; talco 0,50 mg; estearato de magnesio 1,0 mg; Opadray II 85 1,5 mg.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a menos de 30 °C.

No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Nota: El mismo texto se repite en los envases de LETROZOL CRAVERI conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° .....

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: ...../...../.....

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

CRAVERI

1463 000031

LETROZOL CRAVERI

PROYECTO DE ROTULO

LETROZOL CRAVERI

LETROZOL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol..... 2,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 45,0 mg; celulosa microcristalina 7,0 mg; almidón de maíz 35,0 mg; almidón glicolato de sodio 8,0 mg; dióxido de silicio coloidal 1,0 mg; talco 0,50 mg; estearato de magnesio 1,0 mg; Opadray II 85 1,5 mg.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 100 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a menos de 30 °C.

No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Uso exclusivo hospitalario

Nota: El mismo texto se repite en los envases de LETROZOL CRAVERI conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° .....

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: ...../...../.....

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

CRAVERI

LETROZOL CRAVERI

PROYECTO DE PROSPECTO

LETROZOL CRAVERI

LETROZOL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Letrozol..... 2,5 mg

Excipientes: lactosa monohidrato 45,0 mg; celulosa microcristalina 7,0 mg; almidón de maíz 35,0 mg; almidón glicolato de sodio 8,0 mg; dióxido de silicio coloidal 1,0 mg; talco 0,50 mg; estearato de magnesio 1,0 mg; Opadray II 85 1,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor enzimático. Inhibidor no esteroideo de la aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos); agente antineoplásico.

Clasificación ATC: L02B G04

INDICACIONES

Tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo.

Tratamiento adyuvante de continuación en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano que hayan recibido 5 años de tratamiento adyuvante a base de tamoxifeno.

Tratamiento de primera y segunda línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, que expresen receptor hormonal positivo o receptor hormonal desconocido.

Tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o artificial, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan recibido tratamiento previo con antiestrógenos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

El crecimiento del cáncer de mama es estimulado habitualmente por estrógenos, que son las hormonas sexuales femeninas. 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 de la 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 de la enzima aromatasa. El letrozol es un inhibidor competitivo no esteroideo del sistema de la enzima aromatasa; inhibe la conversión de andrógenos a estrógenos.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

Letrozol es un agente antineoplásico; es un inhibidor no esteroideo de la enzima aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos), por unión competitiva con el grupo hemo de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo cual conduce a una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos. El tratamiento con letrozol reduce significativamente en las mujeres los niveles de estrona sérica, de estradiol y del sulfato de estrona y no se ha demostrado que afecte de manera significativa la síntesis adrenal de corticosteroides, la síntesis de aldosterona, o la síntesis de hormonas tiroideas.

Propiedades farmacodinámicas:

En las pacientes postmenospáusicas con neoplasia avanzada de mama, dosis diarias de 0.1 a 5 mg de letrozol suprimen la concentración plasmática de estradiol, estrona y sulfato de estrona en un 75% a un 95% respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas, alcanzando una supresión máxima al segundo o tercer día. Cuando se administró una dosis de 0.5 mg o más, muchos valores de estrona y de sulfato 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 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 disminución de la producción de aldosterona o cortisol. Por lo tanto, no es necesaria la complementación con glucocorticoides o mineralocorticoides.

En mujeres postmenopáusicas sanas, después de una dosis única de letrozol de 0.1, 0.5 y 2.5 mg, no se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de los andrógenos (androstenediona y testosterona). Tampoco se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de androstenediona en mujeres postmenopáusicas tratadas con dosis diarias de 0.1 a 5 mg. Esto indica que el bloqueo de la biosíntesis de estrógenos no lleva a la acumulación de precursores androgénicos. Los niveles plasmáticos de LH, de FSH y la función tiroidea evaluada por los parámetros TSH, T3 y T4, no se ven afectados por letrozol.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción: letrozol es absorbido rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad absoluta media es de alrededor de 99,9%. Los alimentos reducen ligeramente la velocidad de absorción de letrozol, pero la magnitud de la absorción (ABC) no varía. Este efecto menor no se considera clínicamente relevante y por lo tanto letrozol puede administrarse independientemente de las comidas.

Distribución: la unión de letrozol a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 60% principalmente a albúmina (55%). La concentración de letrozol en eritrocitos es aproximadamente del 80% de la concentración en plasma. La exposición sistémica a los metabolitos es baja. Se distribuye rápidamente en los tejidos y su volumen de distribución aparente en estado estacionario es aproximadamente de 1,87± 0,47 l/kg.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

Metabolismo y eliminación: la depuración metabólica hasta el metabolito carbinol farmacológicamente inactivo, es la vía de eliminación principal de letrozol (CL_m = 2,1 l/h), pero es relativamente lenta cuando se la compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 90 l/h). Se observó que las isoenzimas 3A4 y 2A6, del citocromo P450, son capaces de convertir letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos menores no identificados y la excreción renal y fecal directas tienen sólo un papel menor en la eliminación global de letrozol.

Por lo menos 75% de la radioactividad recuperada en la orina fue atribuida al glucurónido del metabolito carbinol, alrededor del 9% a dos metabolitos no identificados y el 6% a letrozol inalterado.

La vida media aparente de eliminación terminal en el plasma es de aproximadamente 2 días. Después de la administración diaria de 2,5 mg de letrozol, los niveles de estado estacionario se alcanzan entre la 2da y la 6ta semana. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son 1,5 a 2 veces mayores que los valores de estado estacionario pronosticados a partir de las concentraciones medidas después de una dosis única, indicando una ligera no-linealidad en la farmacocinética de letrozol tras la administración diaria de 2,5 mg. Como los niveles de estado estacionario se mantienen con el tiempo, puede concluirse que no ocurre una acumulación continua de letrozol.

La edad no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de letrozol.

Poblaciones especiales:

Pediatría, geriatría y raza: en las poblaciones estudiadas (adultos de rango etario comprendido entre 35 y más de 80 años), no se observó ningún cambio en los parámetros farmacocinéticos con el incremento de la edad. No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas del letrozol entre las poblaciones de adultos y niños. Las diferencias entre la farmacocinética del letrozol según la raza no han sido estudiadas.

Insuficiencia renal: en un estudio en el que participaron voluntarios con diversos grados de función renal (clearance de creatinina en 24 horas de 9-116 ml/min), no se encontró ningún efecto sobre la farmacocinética de letrozol después de una dosis única de 2,5 mg. Además, en un estudio realizado en 347 pacientes con cáncer de mama avanzado con insuficiencia renal, donde aproximadamente la mitad recibió 2,5 mg de letrozol y la otra mitad 0,5 mg de letrozol, las concentraciones plasmáticas de letrozol en estado estacionario no fueron afectadas por la insuficiencia renal (clearance de creatinina calculado en 20-50 ml/min).

Insuficiencia hepática: en un estudio realizado en pacientes con diferentes grados de función hepática (por ej., cirrosis, clase A y B de Child-Pugh), los valores promedio del área bajo la curva (ABC) de los voluntarios con insuficiencia hepática moderada fueron 37% mayores qué los observados en personas normales, pero aún dentro del rango observado en personas sin alteración de la función. En un estudio que evaluó la farmacocinética de letrozol, los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática severa (Child-Pugh clase C) presentaron el doble de exposición en el área bajo la curva (ABC) y un 47% en la reducción del clearance sistémico. Por lo tanto, es de esperar que a iguales dosis de letrozol, las pacientes con cáncer de mama e insuficiencia hepática severa estén expuestas a mayores niveles de letrozol en comparación a aquellas pacientes con cáncer de mama y función hepática normal (*ver Posología/Dosificación – Modo de administración*).

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

Sin embargo, ya que en pacientes que recibieron dosis de 5 ó 10 mg/día no se observó un aumento en toxicidad, una disminución de dosis en pacientes con disfunción hepática severa parece no ser requerida, aunque dichas pacientes deben mantenerse bajo una supervisión muy estrecha.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Mujeres adultas postmenopáusicas y/o en edad avanzada: la dosis recomendada de LETROZOL CRAVERI es de 2,5 mg (equivalente a 1 comprimido) una vez al día, independientemente de las comidas.

En la indicación de tratamiento adyuvante, se recomienda el tratamiento durante 5 años o hasta que aparezca una recaída del tumor.

En la indicación de tratamiento adyuvante, se dispone de una experiencia clínica de 2 años (la mediana de duración del tratamiento fue de 25 meses).

En la indicación de tratamiento adyuvante de continuación, se dispone de una experiencia clínica de 4 años (mediana de duración del tratamiento).

En pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, el tratamiento con letrozol debería continuarse hasta que la progresión del tumor sea evidente.

La duración del tratamiento dependerá de la respuesta de cada paciente y del criterio médico.

No es necesario realizar ajustes posológicos en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos: no aplicable.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal: no es necesario efectuar ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal (clearance de creatinina de 10 ml/min o superior). Sin embargo, las pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C) deben ser monitoreadas de cerca (*ver Características farmacológicas/propiedades. Poblaciones especiales*).

Si se olvida o se omite una toma y no está próximo el momento de la siguiente, puede tomarla en ese instante en que se acordó; en caso contrario, descarte la dosis perdida sin preocuparse. Lo que nunca deberá realizarse es la duplicación de la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de la fórmula. Estado endocrino premenopáusico. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En las pacientes en las que no esté claro el estado postmenopáusico, deberán evaluarse los niveles de LH, FSH y/o estradiol antes de iniciar el tratamiento a fin de establecer claramente el estado menopáusico.

Efectos óseos

El uso de letrozol puede causar una disminución en la densidad mineral ósea (DMO), por lo tanto, se debe considerar el monitoreo de la misma. Los resultados de un sub-estudio que evaluó la seguridad del tratamiento adyuvante comparando los efectos sobre la DMO en la columna vertebral (L2-L4), entre letrozol y tamoxifeno, evidenciaron a los 24 meses una disminución de la DMO en la columna vertebral de 4,1% en el brazo de letrozol en comparación a un incremento del 0,3% en el brazo de tamoxifeno (diferencia de 4,4%) (P<0,0001).

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

Resultados recientes provenientes de un sub-estudio sobre DMO en el tratamiento adyuvante extendido demostró que luego de recibir letrozol durante 2 años los pacientes presentaron una disminución de 3,8%, desde el nivel basal, en la DMO de la cadera, en comparación a una disminución del 2% en el grupo placebo. Los cambios en la DMO de la columna vertebral desde el nivel basal en los grupos tratados con letrozol y placebo, no presentaron diferencias significativas.

En el ensayo clínico de tratamiento adyuvante la incidencia de fractura ósea en cualquier momento luego de la randomización fue de 13,8% para letrozol y de 10,5% para tamoxifeno. La incidencia de osteoporosis fue de 5,1% para letrozol y de 2,7% para tamoxifeno. En el ensayo clínico de tratamiento adyuvante extendido la incidencia de fractura ósea en cualquier momento luego de la randomización fue de 13,3% para letrozol y de 7,8% para placebo. La incidencia de osteoporosis reciente fue de 14,5% para letrozol y de 7,8% para placebo.

Por lo tanto, las mujeres con antecedentes de osteoporosis y/o fracturas o con un riesgo aumentado de osteoporosis deberían someterse a una evaluación de la DMO mediante densitometría ósea antes del inicio del tratamiento adyuvante y adyuvante de continuación y controlarse para el desarrollo de la osteoporosis durante y después del tratamiento con letrozol.

Colesterol

Se debe tener consideración en el monitoreo del colesterol sérico. En el ensayo clínico de tratamiento adyuvante fue reportada hipercolesterolemia en el 52,3% de las pacientes del grupo de letrozol y en el 28,6% de las pacientes del grupo de tamoxifeno. Hipercolesterolemia avanzada fue reportada en el 0,4% de las pacientes de letrozol y en el 0,1% de las pacientes de tamoxifeno. Además, fármacos para disminuir los niveles lipídicos fueron requeridos en el 25% de las pacientes de letrozol y en el 16% de las pacientes del grupo tamoxifeno.

Insuficiencia renal

El letrozol no ha sido investigado en pacientes con clearance de creatinina inferior a 10 ml/min. Por lo tanto, el potencial riesgo/beneficio en estas pacientes debe ser cuidadosamente considerado previo a la administración de LETROZOL CRAVERI.

Insuficiencia hepática

Pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática severa que fueron tratados con dosis de 2,5 mg de letrozol experimentaron aproximadamente el doble de exposición sistémica al letrozol que los voluntarios sanos con función hepática normal. Por lo tanto, se recomienda una reducción de la dosis para esta población de pacientes. No han sido aún determinados los efectos de la insuficiencia hepática sobre la exposición al letrozol en pacientes con cáncer con elevados niveles de bilirrubina (*ver Posología/Dosificación – Modo de administración*).

Embarazo y lactancia

El letrozol está contraindicado y no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia (*ver Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad; y Embarazo y lactancia*).

Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil: el médico debe comentar la necesidad de un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento con letrozol y métodos anticonceptivos adecuados en mujeres que

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

puedan quedar embarazadas (es decir, mujeres que están en la perimenopausia o que son postmenopáusicas recientes) hasta que su estado postmenopáusico esté completamente establecido.

Uso en pacientes pediátricos

Este medicamento no es aplicable en niñas.

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustes posológicos en los gerontes.

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

Se han observado fatiga y mareos con el uso de letrozol en algunas pacientes, así como somnolencia en casos poco comunes, por lo que se recomienda precaución al conducir y/o utilizar maquinaria.

IMPORTANTE: este medicamento no es adecuado si las pacientes presentan menstruaciones. Si padecen patología renal severa, deberán consultar al médico para determinar las condiciones del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con letrozol, el médico deberá conocer los antecedentes de la paciente, incluyendo cualquier problema médico pasado o actual, como así también si está recibiendo otros medicamentos.

Interacciones medicamentosas

Estudios de interacción clínica con cimetidina y warfarina indicaron que la administración conjunta de letrozol con estos fármacos no produce interacciones clínicamente significativas.

Hasta la fecha no existe experiencia clínica sobre el uso de letrozol en combinación con otros agentes antineoplásicos.

Además, una revisión de la base de datos de ensayos clínicos no indicó evidencia de otras interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos prescritos frecuentemente.

La coadministración diaria de letrozol y tamoxifeno 20 mg resultó en una disminución de los niveles plasmáticos de letrozol de un 38% en promedio. La experiencia proveniente de ensayos clínicos para tratamientos de segunda línea del cáncer de mama indican que el efecto terapéutico del tratamiento con letrozol no se ve afectado si el letrozol se administra inmediatamente después que el tamoxifeno.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Un estudio convencional de carcinogénesis en ratones realizado a dosis de 0,6 a 60 mg/kg/día (alrededor de 1 a 100 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2), administradas por sonda oral durante 2 años, reveló un aumento de la incidencia de tumores benignos del estroma ovárico dosis dependiente. La incidencia de adenoma hepatocelular y carcinoma combinados mostraron una tendencia significativa en las hembras cuando el grupo de dosis alta fue excluido debido a la baja supervivencia. En un estudio separado, los niveles plasmáticos del $ABC_{0\text{-}12hr}$ en ratones con 60 mg/kg/día fueron 55 veces mayores que los niveles del $ABC_{0\text{-}24hr}$ en pacientes con cáncer de mama a la dosis recomendada. El estudio de carcinogenicidad en ratas con dosis orales de 0,1 a 10 mg/kg/día (aproximadamente 0,4 a 40 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2) durante un período de 2 años también generó un aumento en la incidencia de tumores benignos del estroma ovárico a dosis de 10 mg/kg/día. Se observó hiperplasia ovárica en las hembras con dosis iguales o superiores a 0,1 mg/kg/día. En ratas que recibían 10 mg/kg/día de letrozol, los niveles plasmáticos del $ABC_{0\text{-}24hr}$ fueron 80 veces más elevados que en pacientes con cáncer de mama a la dosis recomendada.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

El letrozol no fue mutagénico en ensayos *in vitro* (*test de Ames* y *test de E. coli bacteriano*), pero se observó como un clastógeno potencial en ensayos *in vitro* (en células de ovario de hámster chino CCL61 y CHO K1).

El letrozol no fue clastogénico *in vivo* (test de micronúcleos en ratas).

No se han realizado estudios para investigar el efecto del letrozol sobre la fertilidad, sin embargo, la administración repetida causa inactividad sexual en las hembras y la atrofia del aparato reproductivo en machos y hembras a dosis de 0.6, 0.1 y 0.03 mg/kg en ratones, ratas y perros, respectivamente (cerca de 1, 0.4 y 0.4, la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2, respectivamente).

Embarazo y lactancia

Embarazo categoría X (*ver Contraindicaciones*). El letrozol puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada y no ha sido demostrado el beneficio clínico en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama. El letrozol está contraindicado en mujeres que están o puedan quedar embarazadas. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe informar sobre el daño potencial para el feto.

En ratas y conejos, el letrozol generó problemas durante el embarazo, incluyendo malformaciones congénitas, a dosis mucho menores que la dosis diaria máxima recomendada en humanos (DDMRH) sobre una base de mg/m^2. Los efectos incluyeron un aumento de la pérdida post-implantación y resorciones, menos fetos vivos, y malformaciones fetales que afectaron a los sistemas renal y esquelético. Los datos y el mecanismo de acción del letrozol en animales plantean preocupaciones acerca de que el letrozol puede ser un teratógeno humano.

Los estudios de reproducción en ratas mostraron toxicidad embrionaria y fetal a dosis de letrozol iguales o superiores a 1/100 la dosis diaria máxima recomendada en humanos (DDMRH) (base de mg/m^2) durante la organogénesis.

Los efectos adversos incluyeron: mortalidad intrauterina, incremento de resorciones y pérdida post-implantación, disminución en el número de fetos vivos, y anomalías fetales, incluyendo la ausencia y el acortamiento de la papila renal, la dilatación del uréter, edema y osificación incompleta del cráneo frontal y metatarsianos. El letrozol a dosis de 1/10 la DDMRH (base de mg/m^2) generó alteraciones en la conformación de la cabeza fetal y fusión de las vértebras cervicales centrales. En conejos, letrozol causó toxicidad embrionaria y fetal a dosis de aproximadamente 1/100.000 y de 1/10.000, respectivamente, de la DDMRH (base de mg/m^2). Las anomalías fetales incluyeron la osificación incompleta del cráneo, esternón y las piernas delanteras y traseras.

Los médicos deben discutir sobre la necesidad de un método anticonceptivo adecuado para las mujeres que están recientemente en la menopausia.

Hasta que el estado postmenopáusico sea clínicamente bien establecido, se debe emplear la anticoncepción.

Lactancia. No se sabe si el letrozol se excreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a las potenciales reacciones adversas graves que letrozol podría generar en los lactantes, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre (*ver Contraindicaciones*).

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

REACCIONES ADVERSAS

El letrozol fue generalmente bien tolerado en todos los estudios de tratamiento de primera línea y segunda línea del cáncer de mama avanzado y como tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano. Generalmente, las reacciones adversas observadas fueron de naturaleza leve o moderada.

Aproximadamente el 75% de las pacientes en la indicación adyuvante (brazos, letrozol y tamoxifeno), y al menos el 5% de las pacientes tratadas en la indicación adyuvante de continuación (brazos, letrozol y placebo) presentaron reacciones adversas.

La mayoría de las reacciones adversas pueden atribuirse a la respuesta farmacológica normal de la supresión de estrógenos (por ejemplo, sofocos, alopecia y hemorragias vaginales). Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron sofocos, artralgias, náuseas y fatiga.

Para el tratamiento adyuvante de continuación, en base a una mediana de seguimiento de 28 meses, se registraron las siguientes reacciones adversas, con una frecuencia significativamente mayor con letrozol que con placebo sofocos (49,7% frente a 43,3%), artralgias (22% frente a 18,1%), artritis (6,7% frente a 4,8%), y mialgia (6,7% frente a 4,7%). Se observó una incidencia superior, pero no significativa de osteoporosis y de fracturas óseas en las pacientes que recibieron letrozol que en las pacientes que recibieron placebo (6,9% frente a 5,5% y 5,9% frente a 5,5%, respectivamente).

En un análisis actualizado en la indicación adyuvante de continuación, realizado durante una mediana de tratamiento de 60 meses para letrozol y placebo, el conjunto de efectos adversos observados fue consistente con aquellos registrados en una mediana de tratamiento de 24 meses. Se observó una incidencia superior de osteoporosis reciente y de nuevas fracturas óseas, en cualquier momento después de la randomización, durante una mediana de seguimiento de 62 meses, en pacientes que recibieron letrozol que en pacientes que recibieron placebo (14,5% frente a 7,8% y 13,3% frente a 7,8%, respectivamente).

En la indicación adyuvante para tratamiento de cáncer de mama temprano, en base a una mediana de seguimiento de 73 meses, se registraron las siguientes reacciones adversas, independientemente de la causalidad, en cualquier momento después de la randomización incluyendo el período de seguimiento post-tratamiento, en los grupos de tratamiento con letrozol y tamoxifeno, respectivamente: eventos tromboembólicos (2,9% frente a 4,5%), angina de pecho (1,3% frente a 1,3%), infarto de miocardio (1,5% frente a 1%) e hiperplasia endometrial o cáncer (0,6% frente a 3,6%). Además, se observó una incidencia superior de fracturas óseas, en pacientes que recibieron letrozol que en pacientes que recibieron tamoxifeno (13,8% frente a 10,5%, respectivamente).

En el tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado la incidencia de reacciones adversas fue similar para letrozol y tamoxifeno. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: dolor óseo, sofocos, lumbalgia, náuseas, artralgias y disnea. La discontinuación por reacciones adversas diferentes a la progresión del tumor, ocurrió en el 2% de las pacientes de letrozol y en el 3% de las pacientes de tamoxifeno.

En los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de letrozol se registraron las reacciones adversas que se listan a continuación en la *Tabla 1*.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

Tabla 1. Las reacciones adversas se clasifican por frecuencias, primero las más frecuentes, utilizando la convención siguiente: muy frecuente ≥ 10%; frecuente ≥ 1% – < 10%; poco frecuente ≥ 0,1% – < 1%; rara ≥ 0,01% – < 0,1%; muy rara < 0,01%, incluyendo casos aislados.

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuente:	Infección del tracto urinario
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
Poco frecuente:	Dolor tumoral (no aplicable en la indicación adyuvante y adyuvante de continuación)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuente:	Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuente:	Anorexia, aumento del apetito, hipercolesterolemia
Poco frecuente:	Edema generalizado
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuente:	Depresión, ansiedad incluyendo nerviosismo, irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Cefalea, mareo
Poco frecuente:	Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia incluyendo parestesia, hipoestesia, trastornos del gusto
Rara:	Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	
Poco frecuente:	Cataratas, irritación ocular, visión borrosa
Trastornos cardíacos	
Poco frecuente:	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos vasculares	
Poco frecuente:	Tromboflebitis incluyendo tromboflebitis superficial y profunda, hipertensión
Rara:	Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea
Poco frecuente:	Dolor abdominal, estomatitis, sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuente:	Aumento de los enzimas hepáticas

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente:	Aumento de la sudoración
Frecuente:	Alopecia, erupciones incluyendo erupción eritematosa, maculopapular, psoriasiforme y vesicular
Poco frecuente:	Prurito, sequedad de piel, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuente:	Artralgias, mialgia, dolor óseo, osteoporosis, fracturas óseas
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuente:	Aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y mamarios	
Poco frecuente:	Hemorragias vaginales, pérdidas vaginales, sequedad vaginal, dolor de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Sofocos, cansancio, incluyendo astenia
Frecuente:	Malestar, edema periférico
Poco frecuente:	Pirexia, sequedad de mucosas, sed
Otros trastornos	
Frecuente:	Aumento de peso
Poco frecuente:	Pérdida de peso

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado casos aislados de sobredosis con letrozol. Se desconocen tratamientos específicos en caso de sobredosificación con letrozol; el tratamiento deberá ser sintomático y de apoyo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (los 3 últimos, para uso hospitalario exclusivo).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a menos de 30 °C.

No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980

CRAVERI

1463 000042

LETROZOL CRAVERI

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N° .....

Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5167-0555 · Fax: 5167-0505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: ...../...../.....

José Luis Milone
APODERADO

Dr. Rubén A. J. Miniaci
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Mat. 4980