



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

1877

BUENOS AIRES, 03 MAR 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008981-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TROTECH / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LETROZOL 2,5 mg, aprobada por Certificado Nº 57.019.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº

1877

Que a fojas 75 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TROTECH / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LETROZOL 2,5 mg, aprobada por Certificado Nº 57.019 y Disposición Nº 1309/13, propiedad de la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 52 a 54, para los rótulos y de fojas 55 a 66, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1309/13 los prospectos autorizados por las fojas 55 a 58 y los rótulos autorizados por las fojas 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

DISPOSICIÓN Nº

1877

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.019 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

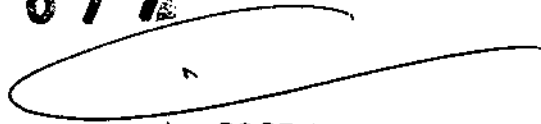
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008981-13-8

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

1877


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....~~1.877~~ a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.019 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TROTECH / LETROZOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LETROZOL 2,5 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1309/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-023097-11-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1309/13.	Prospectos de fs. 55 a 66, corresponde desglosar de fs. 55 a 58. Rótulos de fs. 52 a 54, corresponde desglosar fs. 52.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOTECHNO PHARMA S.R.L., Titular del Certificado de



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Autorización Nº 57.019 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de **03 MAR 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-008981-13-8

DISPOSICIÓN Nº

1877

Jfs

Ing. ROGÉLIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8. Proyecto de prospecto



**TROTECH
(LETROZOL 2,5 mg)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Formula:

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

Componente	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Letrozol	2,500 mg	mg
Maltosa	60,000 mg	mg
Almidón glicolato de sodio	3,000 mg	mg
Povidona VA 64	4,000 mg	mg
Dióxido de Silicio coloidal	1,000 mg	mg
Celulosa microcristalina PH 112	43,500 mg	mg
Almidón pregelatinizado	10,000 mg	mg
Estearil fumarato de sodio	1,000 mg	mg
Cubierta	5,000 mg	mg

<i>Cubierta (cada 100 mg contiene):</i>		
Alcohol polivinílico	39.9 mg	mg
Dióxido de titanio	25.0 mg	mg
Talco	14.7 mg	mg
Polietilenglicol 4000	20.3 mg	mg

Modo de conservación: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados Centígrados

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrogénico: L02B G04

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

• FARMACODINAMIA:

Letrozol es un agente antineoplásico; un inhibidor no esteroideo de la enzima aromatasa (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos), por unión competitiva con el hemo de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo que conduce a una reducción de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos.

En estudios realizados con letrozol en mujeres postmenopáusicas sanas, con dosis únicas de 0.1, 0.5 y 2.5 mg se observó que suprimen la estrona del 75 % al 78 % y el estradiol sérico en un 78 %, respecto de los valores basales. La supresión máxima se logró entre 48 y 78 horas. 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 un 95% respecto de los valores

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado

basales en todas las pacientes tratadas. Cuando se administró 1 dosis de 0.5 mg más, muchos valores 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 aromatasas. 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 de 0.1 a 5 mg de letrozol. La prueba de estimulación efectuada después de 6 y 12 semanas de tratamiento, con dosis diarias de 0.1; 0.25; 1; 2.5 y 5 mg no indicó ninguna 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 1 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 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

- **FARMACOCINÉTICA:**

Absorción: es absorbido rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad absoluta media es de alrededor de 99,9 %. Las comidas reducen ligeramente la velocidad de absorción, pero la extensión de la absorción (ABC) no varía. Este efecto menor no es de relevancia clínica, por lo tanto, puede administrarse letrozol con o sin alimentos.

Distribución: la unión a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 60 % principalmente a albúmina (55%). La concentración de la droga en los eritrocitos es de un 80 % de la del plasma. La exposición sistémica a los metabolitos es baja. Se distribuye rápidamente en los tejidos y su volumen de distribución aparente en estado estable es de 1.87 ± 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 (90 l/h). Las isoenzimas 3A4 y 2A6 de la 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. Alrededor del 75 % de la radioactividad recuperada en la orina hasta 216 horas (84.7 ± 7.8 % de la dosis) fue en forma de glucurónido del metabolito carbinol, el 9 % a 2 metabolitos no identificados y el 6 % a letrozol inalterado. La vida media aparente de eliminación terminal en plasma es de alrededor de 2 días. Luego de dosis diarias de 2,5 mg, se alcanzan niveles de estado estable entre la 2^{da} y la 6^{ta} semana.

Las concentraciones plasmáticas en estado estable son 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de la administración de 1 dosis única de 2,5 mg y son entre 1,5 y 2 veces mayores que los valores predichos para el estado estable a partir de las concentraciones medias después de la administración de 1 única dosis. No hay acumulación continua del letrozol ya que los niveles del estado estable se mantienen a lo largo del tiempo.

Pacientes con deterioro hepático y/o renal: en estudios realizados en mujeres con diversos grados de trastornos hepáticos, los valores medios de la ABC en aquéllas con trastornos moderados fueron 37 % mayores que en las pacientes normales. En estudios realizados a mujeres con clearance de creatinina de 24 horas entre 9 y 116 ml/min, luego de 1 dosis única de 2,5 mg, no se observó efecto sobre la farmacocinética del letrozol.

En un estudio efectuado a mujeres con cáncer de mama avanzado, la concentración de letrozol no fue afectada por la insuficiencia renal o por trastorno hepático.

1877



INDICACIONES

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido de manera artificial, tras progresión o recurrencia de la enfermedad y que han sido tratadas en forma previa con antiestrógenos.

DOSIFICACIÓN

Adultas posmenopáusicas y pacientes en edad avanzada: la dosis recomendada es de 2,5 mg (equivalente a 1 comprimido) 1 vez por día. El tratamiento se continuará hasta que la progresión del tumor sea evidente, dependiendo siempre del criterio médico. No es necesario ajustes posológicos en las personas de edad avanzada.

Pacientes con deterioro hepático y/o renal: no es necesario realizar ajustes posológicos en los casos de deterioro hepático o renal (depuración de creatinina de 10 ml / min o superior).

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.

REACCIONES ADVERSAS

En general, las reacciones adversas detectadas fueron de leves a moderadas y raramente severas como para interrumpir el tratamiento. Muchas de ellas pueden deberse a consecuencias farmacológicas de la deprivación estrogénica o bien a patologías subyacentes.

Las más frecuentes, con una incidencia de hasta 2,5 % fueron: cefalea, náuseas, vómitos, mareos, edema periférico, fatiga, tuforadas de calor, afinamiento del cabello, rash eritematoso, rash maculopapular, aumento de peso, aumento de apetito, dolor en brazos, piernas, dolor esquelético, dolor lumbar, anorexia, sangrado vaginal, leucorrea, constipación, aumento de sudoración, disnea, tromboflebitis, hipertensión, prurito.

Con la incidencia menor al 2,5 % se registraron: pérdida de peso, edema generalizado.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Embarazo y Lactancia: no existen estudios suficientes para determinar la seguridad para esta clase de pacientes. Los estudios de reproducción animal no han sido completados. Por lo tanto, este medicamento está contraindicado durante estos periodos.

Uso en Pediatría: este medicamento no es aplicable en niñas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y el uso de máquinas: se ha observado fatiga y mareos con el uso de letrozol en algunas pacientes. Se advierte que la capacidad física y mental puede verse alterada, con lo cual se recomienda evitar tareas que requieran completa atención.

Pacientes en edad avanzada: no es necesario ajustes posológicos en los gerontes.

Importante: este medicamento no es adecuado si las pacientes presentan menstruaciones; si padecen patología renal severa, deberá 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

Hasta la fecha, el letrozol no ha presentado casos de efectos indeseados cuando se ingirió conjuntamente con otras medicaciones. La administración simultánea del letrozol con cimetidina y warfarina no presentó efectos clínicamente significativos.

Tampoco hubo efectos relevantes cuando se suministra en concomitancia con: omeprazol, paracetamol, ibuprofeno, furosemida, diclofenac sódico, barbitúricos, benzodiazepinas. La combinación con otros agentes antineoplásicos no ha sido estudiada hasta la actualidad.

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado

1877



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de la fórmula. Estado endócrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

SOBREDOSIS

A la fecha no se conocen casos de sobredosis no tratadas. El tratamiento es sintomático y de sostén. No existe un tratamiento específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

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

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata Tel.: 0221-4515555

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330160

RECORDATORIO:

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Presentación:

Envase conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Modo de conservación: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados Centígrados.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 Código Postal: B1643AVK Localidad: Beccar, Provincia: Buenos Aires – Argentina

Laprida 43 Código Postal: B1870CNA Localidad: Avellaneda Provincia: Buenos Aires - Argentina.

Director Técnico: German R. García, Farmacéutico.

Biotechno Pharma SRL Vélez Sarsfield 5700 B1605EPF Munro, Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57019

Biotechno Pharma S.A.
German R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico Apoderado

9. PROYECTO DE RÓTULOS

TROTECH
(LETRAZOL 2,5 mg)
COMPRESIDOS RECUBIERTOS
Envase x 10 CR



Fórmula:

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene (mg/comp):

Componente	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Letrozol	2,500 mg	mg
Maltosa	60,000 mg	mg
Almidón glicolato de sodio	3,000 mg	mg
Povidona VA 64	4,000 mg	mg
Dióxido de Silicio coloidal	1,000 mg	mg
Celulosa microcristalina PH 112	43,500 mg	mg
Almidón pregelatinizado	10,000 mg	mg
Estearil fumarato de sodio	1,000 mg	mg
Cubierta	5,000 mg	mg

<i>Cubierta (cada 100 mg contiene):</i>		
Alcohol polivinílico	39.9 mg	mg
Dióxido de titanio	25.0 mg	mg
Talco	14.7 mg	mg
Polietilenglicol 4000	20.3 mg	mg

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados Centígrados.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 Código Postal: B1643AVK Localidad: Beccar
Provincia: Buenos Aires – Argentina /**

**Laprida 43 Código Postal: B1870CNA Localidad: Avellaneda Provincia: Buenos Aires -
Argentina.**

Director Técnico: German Reinaldo Garcia, Farmacéutico.

Biotechno Pharma SRL Vélez Sarsfield 5700 B1605EPF Munro, Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 57019

Nota: el mismo texto corresponde a envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Las dos ultimas presentaciones para uso hospitalario.

Biotechno Pharma S.A.
Germán R. García
Farmacéutico M.N. 15.802
Director Técnico - Apoderado