

**KEBIRZOL®****Letrozol**

Comprimidos Recubiertos 2.5 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**Composición:**

Cada comprimido recubierto contiene:

LETOZOL	2.5 mg
Almidón de maíz	9.9 mg
Lactosa monohidrato	61.0 mg
Almidón glicolato sódico	5.0 mg
celulosa microcristalina PH 101	20.0 mg
Estearato de magnesio	1.0 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1.88 mg
Poliétilenglicol 6000	0.78 mg
Dióxido de titanio	0.8 mg
Oxido de hierro amarillo	0.04 mg
Talco	0.28 mg
Povidona	0.22 mg

**PROPIEDADES****FARMACODINAMIA**

LETOZOL es un agente antineoplásico, inhibidor no esteroide de la enzima aromatas (inhibidor de la biosíntesis de estrógenos), 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 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 en un 75% a 78% y el estradiol sérico en un 78%, respecto de los valores basales. La supresión máxima se logró en 48 a 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 95% respecto de los valores basales en todas las pacientes tratadas. Cuando se administró dosis 0.5 mg o más, muchos valores de estrona y 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 aromatas. No se observó alteración de la esteroidogénesis 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 0.5 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 necesario la complementación con glucocorticoides o mineralocorticoides. En mujeres postmenopáusicas sanas, después de 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 andrógenos.

**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, y 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 a los tejidos y su volumen de distribución aparente en estado estable es de  $1.87 \pm 0.47$  / kg.

**Metabolismo y eliminación:** La metabolización al carbinol farmacológicamente inactivo es la principal vía de eliminación del LETROZOL (CLM =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 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. Alrededor del 75% de la radioactividad recuperada en orina en hasta 216 horas ( $84.7 \pm 7.8\%$  de la dosis) fue en forma del glucoróido del metabolito carbinol, del 9% a 2 metabolitos no identificados y del 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 2ª y 6ª semana. Las concentraciones plasmáticas en estado estable son 7 veces mayores que las concentraciones medidas después de la administración de 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 medidas después de la administración de una única dosis. No hay acumulación continua del LETROZOL ya que los niveles de estado estable se mantienen a lo largo del tiempo.

**Pacientes con deterioro hepático y/o renal:** en estudios realizados a mujeres con diversos grados de trastornos hepáticos, los valores medios de la ABC en aquellas con trastorno moderado fueron 37% mayores que las pacientes normales. En estudios realizados a mujeres con clearance de creatinina de 24 horas entre 9 y 116 ml/min, luego de 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 trastorno hepático.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antiestrogénico.

**INDICACIONES**

Tratamiento contra el cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido de manera artificial, tras progresión o recurrencia de la enfermedad, que hayan sido tratados de forma previa con antiestrógenos.

**DOSIFICACION**

**Adultas postmenopáusicas y pacientes en edad avanzada:** la dosis diaria recomendada es de 2.5 mg (1 comprimido). La duración de la terapia dependerá de la respuesta de cada paciente y el criterio médico. No es necesario ajustes posológicos en pacientes gerontes.

**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).

En caso de olvido de una toma puede tomarla en ese instante, siempre y cuando se encuentre lo suficientemente alejado en el tiempo de la siguiente toma. De encontrarse próxima, deberá descartar la dosis perdida sin preocuparse. **No deberá realizarse nunca duplicación de dosis.**

#### REACCIONES ADVERSAS

En general, las experiencias 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 privación estrogénica o bien a patologías subyacentes.

**Las más frecuentes, con una incidencia de hasta el 2% 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 brazo, piernas, dolor esquelético, dolor lumbar, anorexia sangrado vaginal, leucorrea, constipación, aumento de sudoración, disnea, tromboflebitis, hipertensión, prurito.

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

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

**Período de sangrado menstrual:** 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 la terapia 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.

**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 10ml/min o superior).

#### INTERACCIONES

Hasta la fecha, LETROZOL no ha presentado casos de efectos indeseados cuando se ingirió conjuntamente con otras medicaciones: Omeprazol, Paracetamol, Ibuprofeno, Furosemida, Diclofenac Sódico, Barbitúricos, Benzodiazepinas, Cimetidina, y Warfarina.

La combinación con otros agentes antineoplásicos no ha sido estudiada hasta la actualidad.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los ingredientes de la fórmula. Estado endocrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

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

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

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

#### SOBREDOSIS

Hasta la actualidad se desconocen 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 comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

#### VENCIMIENTO

No administrar este medicamento luego de la fecha indicada en el envase.

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

KEBIRZOL® comprimidos recubiertos debe ser conservado a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y del calor.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 49.919

Laboratorios **ASPEN S.A.**

Director técnico: Lorena N. Durante, Farmacéutica.

Dirección: Remedios 3439/43 - C1407HJC - Ciudad Autónoma de Buenos aires

Elaborado en: - Laprida 43 - Avellaneda, Prov de Buenos Aires.

- Virgilio 844/54, C.A.B.A.