

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

CENDALON®
LETROZOL 2,5 mg
Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:
Letrozol 2,5 mg, Lactosa monohidrato 47,0 mg, Almidón de maíz 35,0 mg, Almidón glicolato
sódico 8,0 mg, Celulosa microcristalina 5,0 mg, Dióxido de silicio 1,0 mg, Talco 0,5 mg,
Estearato de magnesio 1,0 mg, Opadry II white 1,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiestrógeno
Código ATC: L02B G04

INDICACIONES

CENDALON® está indicado en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos en mujeres postmenopáusicas. La efectividad del **CENDALON®** en cáncer de mama temprano está basada en un análisis de Sobrevida Libre de Enfermedad en pacientes tratadas durante una media de 24 meses y seguidas durante una media de 26 meses. Análisis de seguimiento determinarán los resultados a largo plazo con respecto a seguridad y eficacia.
CENDALON® está indicado en el tratamiento adyuvante extendido del cáncer de mama temprano en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos que hayan recibido 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno. La eficacia del **CENDALON®** en el tratamiento adyuvante extendido del cáncer de mama temprano en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos está basada en un análisis de Sobrevida Libre de Enfermedad en pacientes tratadas durante una media de 24 meses. Serán requeridos datos futuros para determinar los resultados a largo plazo.
CENDALON® está indicado en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales desconocidos o positivos en mujeres postmenopáusicas.
CENDALON® está indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales desconocidos o positivos con progresión de enfermedad luego de terapia con antiestrógenos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: Inhibidor no esteroide de la aromatasa (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 aromatasa, 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 aromatasa. El Letrozol es un inhibidor no esteroide de la aromatasa, actuando por unión competitiva con el heme de la enzima citocromo P450, 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 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.
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 aromatasa. 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 y en las concentraciones plasmáticas de androstendiona 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 y controlado la respuesta tumoral objetiva global (respuesta completa y parcial) en pacientes tratadas con Letrozol fue de 23,6%, en comparación con 16,4% es las pacientes que recibieron acetato de megestrol. La tasa de respuesta mostró una diferencia estadísticamente significativa en favor de 2,5 mg de Letrozol (p = 0,04).

FARMACOCINÉTICA

Absorción:

El Letrozol es absorbido rápida 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 ± 20,3 nmol/l en ayunas respecto de 98,7 ± 18,6 nmol/l con alimento) pero la cantidad absorbida (ABC) no varía. El efecto menor sobre la velocidad de absorción no se considera evidencia 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 del 80% de la del plasma. Después de la administración de 2,5 mg de Letrozol marcado con ¹⁴C, 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 en los tejidos. Su volumen de distribución aparente en estado estable es de alrededor de 1,87 ± 0,47 l/kg.

Metabolismo y eliminación:

La metabolización al carbinol, farmacológicamente inactivo, y la excreción renal de su conjugado glucurónido son la principal vía de eliminación del Letrozol (Cl_m: 2,1 l/h). El clearance metabólico del Letrozol 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 biliar directa juegan un rol 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 ¹⁴C a voluntarias sanas postmenopáusicas, un 88,2 ± 7,6% de la radioactividad fue recuperado en la orina y un 3,8 ± 0,9% en las heces. Por lo menos un 75% de la radioactividad recuperada en orina en hasta 216 horas (84,7 ± 7,8% de la dosis) fue en forma del glucurónido conjugado del metabolito principal carbinol, alrededor del 9% en dos metabolitos no identificados y un 6% como Letrozol inalterado.

La vida media aparente de eliminación terminal en plasma es de alrededor de 2 días. Después de la 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 la 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 medidos de la ABC en las voluntarias con trastorno moderado de la función hepática fueron 37% mayores con respecto a las mujeres sanas, 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultas y gerontes:

La dosis recomendada de **CENDALON®** es de 2,5 mg una vez por día.
En pacientes con enfermedad avanzada el tratamiento con **CENDALON®** debe continuar hasta que la progresión de la neoplasia sea evidente.
En la adyuvancia extendida, la duración óptima de tratamiento con **CENDALON®**, no es conocida. La duración planeada en el estudio para el tratamiento es de 5 años, sin embargo la media de duración del tratamiento fue de 24 meses, 25% de las pacientes fueron tratadas al menos por 3 años, y menos del 1% fueron tratadas en la duración planeada de 5 años. La duración media del seguimiento fue de 28 meses. El tratamiento debe discontinuarse ante recaída del tumor.
En el escenario adyuvante, la óptima duración del tratamiento con **CENDALON®** es desconocida. La duración planeada en el estudio es de 5 años. Sin embargo en el momento del análisis, la duración media del tratamiento fue de 24 meses
No se requiere ajuste de dosis en las pacientes gerontes.
CENDALON® puede ser administrado con o sin los alimentos.
Niñas: No aplicable.

Pacientes con trastorno de la función renal:

No se requiere ajuste de dosis en las pacientes con trastorno de la función renal (clearance de creatinina ≥ 10 ml/min.) (Ver **FARMACOCINÉTICA**).
Pacientes con Insuficiencia hepática: Se recomienda disminución de la dosis en esta población.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes; mujeres en estado endócrino premenopáusico, embarazo, lactancia.

ADVERTENCIAS

Embarazo: Letrozol puede causar daño fetal. Estudios en ratas demostraron embriotoxicidad y fetotoxicidad. No hay estudios en mujeres embarazadas. Si hay exposición al Letrozol durante el embarazo, la paciente debe estar advertida del potencial peligro sobre el feto y el potencial riesgo de pérdida del embarazo.

PRECAUCIONES

Letrozol no se ha investigado en pacientes con clearance de creatinina < 10 ml/min. Puesto que el Letrozol se encuentra débilmente ligado a proteínas plasmáticas (ver **FARMACOCINÉTICA**), 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.
Interacciones medicamentosas:
Los estudios de interacción con la cimetidina y la warfarina indican que la administración conjunta de Letrozol con estas drogas no tiene efectos clínicamente significativos.
Por otra parte, en un estudio clínico importante no hubo evidencia 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, furosemida, omeprazol).
No existe experiencia clínica hasta la fecha acerca del uso de Letrozol en combinación con otros agentes antineoplásicos.

Embarazo y lactancia:

No se han completado estudios de reproducción animal con Letrozol.
No se conoce si Letrozol es excretado por la leche materna, por lo tanto se recomienda precaución con la administración de esta droga a mujeres en período de lactancia.
Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y el uso de máquinas:
Es improbable que Letrozol altere la capacidad de las pacientes para conducir vehículos u operar máquinas. Sin embargo, se han observado fatiga y mareos con el uso de Letrozol. 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.
Efectos sobre la masa ósea: se sugiere monitoreo de la densidad mineral ósea.

REACCIONES ADVERSAS

En los estudios clínicos, las experiencias adversas (EA) fueron por lo general leves a moderadas y rara vez 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 privación estrogénica (por ejemplo tuforadas, 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 como del acetato de megestrol) en un estudio clínico controlado con Letrozol (2,5 mg por día) y acetato de megestrol (160 mg por día) por hasta 33 meses.

Experiencia adversa	LETROZOL N = 174	Acetato de megestrol N = 189
Cefalea	6,9	4,8
Náuseas	6,3	4,2
Edema periférico	6,3	3,7
Fatiga	5,2	6,3
Tuforadas	5,2	3,7
Afinamiento del cabello	3,4	1,1
Erupciones cutáneas (1)	3,4	0,5
Vómitos	2,9	1,6
Dispepsia	2,9	1,0
Aumento de peso	2,3	8,5
Dolores musculares (2)	2,3	1,1
Anorexia	2,3	1,1
Sangrado vaginal	1,7	3,2
Leucorrea	1,6	2,6
Constipación	1,7	2,1
Vértigo	1,1	3,7
Aumento del apetito	1,1	3,7
Aumento de la sudoración	1,1	2,1
Dinsnea	0,6	5,8
Tromboflebitis (3)	0,6	3,7
Flujo vaginal	0,6	2,1
Hipertensión	0	2,6
Prurito	0	2,6

(1) Incluye: rash eritematoso, rash máculo-papular.
(2) Incluye: dolor en el brazo, dolor de espalda, dolor de piernas, dolor óseo.
(3) Incluye: tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda.
Otras experiencias adversas que se consideraron posiblemente relacionadas con la droga y se informaron en por lo menos 3 pacientes tratadas con Letrozol, con una frecuencia de menos del 2,0%, fueron pérdida de peso y edema generalizado.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se dispone de experiencia de sobredosis con Letrozol. No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis; el tratamiento debe ser sintomático y comprenderá un control clínico.

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 / 658-7777
-Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767 / 808-2655

PRESENTACIÓN

CENDALON®/LETROZOL 2,5 mg Comprimidos recubiertos: envases conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos siendo la última presentación para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CONSERVACIÓN

Proteger de la luz y la humedad. Entre 15°C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.883
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de Revisión: Junio 2015

5077-1-D/0415

FRENTE

120 x 430mm

DORSO