

VAXEMES

EXEMESTANO 25 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Exemestano.....	25,00 mg
Manitol	30,00 mg
Celulosa microcristalina PH200.....	29,50 mg
Crospovidona	6,20 mg
Amiloglucolato de sodio.....	3,20 mg
Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)	3,00 mg
Tween 80.....	2,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,60 mg
Estearil fumarato de sodio.....	0,50 mg
Opadry II 85F28751 white	3,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista hormonal. Inhibidor esteroide de la aromatasa.

Código ATC: L02BG06.

INDICACIONES

El exemestano está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano positivo a receptores estrogénicos que hayan recibido dos o tres años de tratamiento con tamoxifeno y cambien por exemestano a fin de completar un total de cinco años consecutivos de tratamiento hormonal adyuvante.

El exemestano está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido, en las cuales la enfermedad ha avanzado luego del tratamiento con antiestrógenos (2da línea).

El exemestano está también indicado para el tratamiento hormonal en tercera línea del cáncer avanzado de mama (ABC) en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido, en las cuales la enfermedad ha avanzado luego del tratamiento con antiestrógenos u otro tipo de inhibidores no esteroideos de la aromatasa o progestágenos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacodinamia

El exemestano es un inhibidor esteroide irreversible de la aromatasa, estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenediona. En la mujer postmenopáusica los estrógenos se producen primariamente, en los tejidos periféricos a través de la conversión de los andrógenos en estrógenos por medio de la enzima aromatasa. La pérdida de estrógenos mediante la inhibición de la aromatasa es un tratamiento efectivo y selectivo para el cáncer de mama hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas, el exemestano disminuye significativamente las concentraciones séricas de estrógeno, comenzando con dosis de 5 mg, hasta alcanzar el efecto de máxima supresión (>90%) con una dosis de 10 a 25 mg. En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, tratadas con dosis diarias de 25 mg, la aromatización total en el organismo se redujo en un 98%. El exemestano no posee actividad progestágena o estrogénica. Con altas dosis se ha observado una leve actividad androgénica, probablemente debida al 17-hidro derivado. En ensayos con múltiples dosis diarias, el exemestano no tuvo efectos detectables en la biosíntesis suprarrenal de cortisol o aldosterona, medidas antes o después de un estímulo con ACTH, demostrando así su selectividad respecto a otras enzimas involucradas en la esteroideogénesis.

No es necesaria, por lo tanto, la terapia sustitutiva con glucocorticoides o mineralocorticoides. Incluso con pequeñas dosis se ha observado un leve incremento, no dependiente de la dosis, de LH y FSH séricas. Sin embargo, este efecto es esperable por su farmacología y, probablemente, sea el resultado de la retroalimentación a nivel hipofisario debido a la reducción de los niveles estrogénicos que estimula la secreción hipofisaria de gonadotropinas en mujeres postmenopáusicas.

Farmacocinética

Absorción:

Luego de la administración oral, el exemestano es rápida y ampliamente absorbido. Una dosis de 25 mg administrada luego de la comida alcanza un nivel máximo en plasma de 18 ng/ml dentro de las 2 horas posteriores. La presencia de alimentos ha demostrado mejorar la absorción, dando como resultado que

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none">Muy común: incremento en la sudoración
Desórdenes musculoesqueléticos y óseos	<ul style="list-style-type: none">Común: erupción cutánea, alopeciaMuy común: dolor articular y musculoesquelético (incluye: artralgia y menos frecuentemente dolor en las extremidades, artrosis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez articular)Común: osteoporosis, fractura
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	<ul style="list-style-type: none">Muy común: fatigaComún: dolor, edema periférico o de miembros inferiores

En pacientes con cáncer de mama avanzado, se ha observado una disminución ocasional de los linfocitos en aproximadamente el 20% de las pacientes que recibían exemestano, particularmente en las pacientes con linfopenia pre-existente. Sin embargo, los valores medios de linfocitos en estas pacientes no cambiaron significativamente a lo largo del tiempo y no se observó un aumento de las infecciones virales. Raramente, se informó trombocitopenia y leucopenia.

En un estudio de cáncer de mama temprano, la frecuencia de los eventos cardíacos isquémicos en las ramas de tratamiento con exemestano y tamoxifeno fueron respectivamente 4,5% y 4,2%. No se observó una diferencia significativa entre cada evento cardiovascular en particular, incluyendo hipertensión (9,9% versus 8,4%), infarto de miocardio (0,6% versus 0,2%) e insuficiencia cardíaca (1,1% versus 0,7%).

En un estudio de cáncer de mama temprano se observó úlcera gástrica con una frecuencia ligeramente mayor en la rama exemestano, en comparación con tamoxifeno (0,7% versus <0,1%). La mayoría de los pacientes con exemestano, que presentaron úlcera gástrica, recibía tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o presentaba antecedentes previos.

Se han observado elevaciones en los parámetros de valoración del funcionamiento hepático, incluyendo enzimas hepáticas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

REACCIONES ADVERSAS A PARTIR DE LA EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, hepatitis colestática.

Debido a que las reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de forma fidedigna o establecer una relación causal con el medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han efectuado ensayos con dosis únicas de hasta 800 mg de exemestano en mujeres voluntarias sanas y, de hasta 600 mg, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, siendo dichas dosis bien toleradas. En ratas y perros, se observó letalidad luego de la administración de dosis orales únicas, equivalentes a 2000 y 4000 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos con una base de mg/m². Se desconoce la dosis única de exemestano que pueda poner en riesgo la vida. No hay un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. Se debe apelar a medidas de sostén general incluyendo monitoreo de signos vitales y observación estrecha del paciente, si estuviera indicado.

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
- Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

VAXEMES se presenta en envases con 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz y de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57474

ELABORADO EN:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

V2-Jul16 - 512-000-490

220 mm x 190 mm

los niveles alcanzados en plasma en esas condiciones sean un 40% mayores a los que se alcanzan luego de la administración del exemestano en condiciones de ayuno.

Distribución:

Luego de alcanzar el pico máximo de concentración en plasma, el exemestano disminuye en forma polioxponencial con una vida media terminal de 24 horas. Es extensamente distribuido a todos los tejidos, reflejando un alto volumen de distribución. El exemestano se une a las proteínas plasmáticas en un 90% y la fracción ligada es independiente de la concentración total. La distribución de la droga y de los metabolitos en los glóbulos rojos es insignificante.

Metabolismo y Excreción:

Luego de la administración oral de exemestano en una dosis única radiomarcada se pudo observar que los productos relacionados con la droga fueron eliminados completamente dentro de la semana, con aproximadamente la misma proporción en orina y en heces. La cantidad de droga excretada por la orina sin cambios fue menor al 1% de la dosis total administrada. La velocidad de eliminación es rápida, principalmente debido al metabolismo. La biotransformación del exemestano se hace a través de una oxidación del grupo metileno en la posición 6 a través de la isoenzima CYP3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto por aldo-ceto-reductasas. Consecuentemente, muchos otros metabolitos secundarios se forman rápidamente y son inactivos o menos activos en inhibir la aromatasa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Exemestano se administra por vía oral.

- **Pacientes adultas y ancianas:** la dosis recomendada de exemestano en cáncer de mama temprano y avanzado es un comprimido de 25 mg, ingerido una vez por día, preferentemente después de una comida.

En las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano que han sido tratadas con tamoxifeno durante 2-3 años, el tratamiento con exemestano debe continuar en ausencia de recurrencia o cáncer de mama contralateral hasta completar cinco años de terapia endócrina adyuvante.

Para pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano debería continuar hasta que aparezcan evidencias de progresión del tumor.

- **Niñas:** no está recomendado su uso en niñas.

CONTRAINDICACIONES

El exemestano está contraindicado en los pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus excipientes, en mujeres con un estado endócrino premenopáusico y en mujeres embarazadas o que estén amamantando.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El exemestano no debe administrarse a mujeres con estado endócrino premenopáusico. Por lo tanto, siempre que se considere clínicamente apropiado se deberán dosar previamente los niveles de LH, FSH y estradiol.

El exemestano no debe coadministrarse con productos que contengan estrógenos ya que éstos impedirán su acción farmacológica.

Dado que el exemestano es un potente agente reductor de los niveles de estrógenos, se prevee que se produzcan reducciones de la densidad mineral ósea. Durante el tratamiento adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis, o en riesgo de padecerla, deberán realizarse una densitometría ósea al inicio del tratamiento. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorearse rigurosamente y se debe iniciar un tratamiento para la osteoporosis cuando sea adecuado.

Debería considerarse la necesidad de realizar pruebas de rutina de los niveles de 25-hidroxi vitamina D, previo al comienzo del tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, dada la alta prevalencia de deficiencia severa asociada en mujeres con cáncer de mama temprano. Las mujeres con deficiencia de vitamina D deberán recibir suplemento de vitamina D.

Precauciones en Poblaciones Especiales

- **Edad:** no se ha observado una correlación significativa entre la exposición sistémica del exemestano y la edad de los pacientes.
- **Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR<30 ml/min) la exposición sistémica al exemestano fue dos veces mayor en comparación con voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad del exemestano, no se considera necesario ajustar la dosis.
- **Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, la exposición al exemestano es de 2-3 veces más alta, comparada con los voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad del exemestano, no se considera necesario ajustar la dosis.

Embarazo y lactancia

El exemestano está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Efectos sobre la habilidad de conducir u operar maquinarias

El efecto del exemestano sobre la capacidad de manejar vehículos y operar maquinarias no ha sido sistemáticamente evaluado. Sin embargo, se han reportado casos de somnolencia, mareos y astenia

durante el uso de la droga. Los pacientes deben ser advertidos que si esos efectos aparecen, no deberán manejar vehículos ni operar maquinarias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Evidencia in vitro ha demostrado que la droga es metabolizada a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y aldo-ceto-reductasas y no inhibe ninguna de las principales isoenzimas CYP. En un estudio clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP3A4 por el ketoconazol mostró que no existen efectos significativos en la farmacocinética del exemestano. Aunque se han observado efectos farmacocinéticos en un estudio de interacción con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la actividad farmacológica (por ej. supresión de estrógenos) no fue afectada y no requiere ajuste de posología.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

- **Toxicidad aguda:** la toxicidad oral aguda del exemestano es baja, con DL50 en roedores >2000 mg/kg y el compuesto fue bien tolerado en perros en dosis de hasta 1000 mg/kg.
- **Toxicidad crónica:** en estudios de toxicidad de dosis repetidas, los niveles sin efecto tóxico luego de un año de tratamiento fueron de 50 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en perros, los cuales produjeron una exposición sistémica aproximadamente 3 a 6 veces mayor en comparación con la exposición en humanos a la dosis de 25 mg/día. En todas las especies evaluadas, y en ambos sexos, hubo efectos sobre los órganos reproductivos y accesorios que estuvieron relacionados con la actividad farmacológica del exemestano. Otros efectos toxicológicos (sobre el hígado, riñón o sistema nervioso central) se observaron solamente ante exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición máxima en humanos, indicando poca relevancia para el uso clínico.
- **Mutagenicidad:** el exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células de hámster chino V79, en hepatocitos de rata, o en el ensayo de micronúcleo de ratón. Aunque el exemestano fue clastogénico en los linfocitos in vitro, no fue clastogénico en 2 estudios in vivo.
- **Carcinogenicidad:** en un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración realizado en ratas hembras, no se observaron tumores relacionados con el tratamiento. En las ratas machos el estudio se finalizó en la semana 92 debido a muerte temprana por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración realizado en ratones, se observó un incremento en la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos sexos a las dosis intermedia y elevada (150 y 450 mg/kg/día). Este hallazgo es considerado como relacionado con la inducción de las enzimas microsomaes hepáticas, un efecto observado en ratones, pero no en los estudios clínicos. También se notó un incremento en la incidencia de adenomas tubulares renales en ratones machos a la dosis elevada (450 mg/kg/día). Este cambio es considerado como específica de la especie y del sexo y ocurrió a una dosis que representa una exposición 63 veces mayor que la que ocurre a la dosis terapéutica humana. Ninguno de estos efectos observados es considerado clínicamente relevante para el tratamiento de pacientes con exemestano.

REACCIONES ADVERSAS

El exemestano fue generalmente bien tolerado en todos los estudios realizados y sus efectos adversos fueron generalmente leves a moderados.

La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue de 7,4% en las pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron tratamiento adyuvante con exemestano luego de la terapia adyuvante inicial con tamoxifeno.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron: tuforadas de calor (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

La tasa de discontinuación debida a eventos adversos fue de 2,8% en la población general de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: tuforadas de calor (14%) y náuseas (12%).

La mayoría de las reacciones adversas pueden ser atribuidas a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ejemplo, tuforadas de calor).

Las reacciones adversas reportadas están enumeradas a continuación por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común (>10%), común (>1%, 10%), poco común (> 0,1%, 1%), raro (> 0,01%, 0,1%).

Tipo de reacción adversa	Frecuencia
Desórdenes del metabolismo y la nutrición	• Común: anorexia
Desórdenes psiquiátricos	• Muy común: insomnio • Común: depresión
Desórdenes del sistema nervioso	• Muy común: cefalea • Común: mareos, síndrome de túnel carpiano
Desórdenes vasculares	• Muy común: tuforadas de calor
Desórdenes gastrointestinales	• Muy común: náuseas • Común: dolor abdominal, vómitos, constipación, dispepsia, diarrea