Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4936

BUENOS AIRES, **11 DE JULIO DE 2014.-**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0001-000296-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 4936

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Características aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 4936

MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EXEMESTANO VARIFARMA y nombre/s genérico/s EXEMESTANO, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 28/05/2014 08:19:34, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 28/05/2014 08:19:34, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 26/03/2014 14:33:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 28/05/2014 08:19:34.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 4936

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0001-000296-13-1

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Prospecto

Información para el Paciente

EXEMESTANO VARIFARMA

Exemestano 25 mg / comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

· Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
· Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
· Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
· Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Exemestano Varifarma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Exemestano Varifarma
3. Cómo tomar Exemestano Varifarma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Exemestano Varifarma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Exemestano Varifarma y para qué se utiliza

Exemestano pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la aromatasa. Estos medicamentos interfieren con una sustancia llamada aromatasa, la cual es necesaria para producir las hormonas sexuales femeninas, estrógenos, especialmente en mujeres postmenopáusicas. La reducción de los niveles de estrógenos en el cuerpo es una forma de tratamiento del cáncer de mama hormono-dependiente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Exemestano Varifarma se utiliza para tratar el cáncer de mama hormono-dependiente en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas después de que hayan completado 2-3 años de tratamiento con el medicamento tamoxifeno.
Exemestano Varifarma también se utiliza para tratar el cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas cuando un tratamiento hormonal diferente no ha sido lo suficientemente eficaz.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Exemestano Varifarma

No tome Exemestano Varifarma

-Si es o ha sido previamente alérgica a exemestano o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

-Si usted aún **no** ha llegado a la menopausia, es decir, si todavía tiene la menstruación.

-Si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o está en período de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Exemestano Varifarma

Antes de iniciar el tratamiento con exemestano, su médico podría solicitarle un análisis de sangre para asegurarse de que usted ha llegado a la menopausia.
Antes de tomar exemestano, informe a su médico si usted tiene algún problema en el hígado o en los riñones.
Informe a su médico si usted tiene antecedentes o padece alguna enfermedad que afecte a la resistencia de sus huesos. Su médico podría querer evaluar su densidad ósea antes y durante el tratamiento con exemestano. Esto se debe a que medicamentos de este grupo reducen los niveles de hormonas femeninas, lo que puede dar lugar a una pérdida del contenido mineral de los huesos, y podría disminuir su resistencia.

Toma de Exemestano Varifarma con otros medicamentos

Comunique a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Exemestano Varifarma no se debe administrar al mismo tiempo que la terapia hormonal sustitutiva (THS).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los siguientes medicamentos se deben usar con precaución mientras se tome Exemestano Varifarma. Comunique a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos:

-Rifampicina (un antibiótico),
-Carbamazepina o fenitoína (antiepilépticos utilizados para tratar la epilepsia)
-La planta medicinal Hierba de San Juan(Hypericum perforatum) o preparaciones que la contengan.

Toma de Exemestano Varifarma con alimentos y bebidas

Los comprimidos de Exemestano Varifarma deben tomarse después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento si está embarazada o en período de lactancia.
Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
Hable con su médico sobre medidas anticonceptivas si existe alguna posibilidad de quedarse embarazada.

Conducción y uso de máquinas

Si usted nota mareo, somnolencia o cansancio mientras está en tratamiento con Exemestano Varifarma, no conduzca ni maneje maquinaria.

Uso en deportistas

Este medicamento contiene exemestano que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje

3. Cómo tomar Exemestano Varifarma

Siga exactamente las instrucciones de administración de Exemestano Varifarma indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Adultos y personas de edad avanzada

Los comprimidos de Exemestano Varifarma deben tomarse por vía oral después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. Su médico le informará de cómo y durante cuánto tiempo tomar la medicina. La dosis recomendada es de un comprimido de 25 mg al día
No deje de tomar los comprimidos incluso aunque se sienta bien, a menos que su médico se lo indique.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si necesita ir al hospital mientras está en tratamiento con Exemestano Varifarma, haga saber al personal médico qué medicación está tomando.

Uso en niños

Exemestano Varifarma no es adecuado para su uso en niños.

Si toma más Exemestano Varifarma del que debiera

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o vaya a un hospital inmediatamente, indicando el medicamento y la cantidad administrada. Muestre el envase de Exemestano Varifarma.

Si olvidó tomar Exemestano Varifarma

Si accidentalmente olvidó tomar un comprimido, tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Exemestano Varifarma puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
En general, Exemestano Varifarma se tolera bien, y los siguientes efectos adversos observados en pacientes tratadas con Exemestano Varifarma son principalmente leves o moderados. La mayoría de los efectos adversos están asociados a la reducción de estrógenos (como por ejemplo, los sofocos).

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

· Dificultad para dormir
· Dolor de cabeza
· Sofocos
· Sensación de malestar
· Aumento de la sudoración
· Dolor en los músculos y en las articulaciones (incluyendo artrosis, dolor de espalda, artritis y rigidez articular)
· Cansancio

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

· Pérdida de apetito
· Depresión
· Mareo, síndrome del túnel carpiano (una combinación de hormigueo, entumecimiento y dolor que afecta a toda la mano excepto al dedo meñique)
· Dolor de estómago, vómitos (sensación de malestar), estreñimiento, indigestión, diarrea
· Erupción cutánea, caída de cabello

· Disminución de la densidad ósea que puede disminuir la resistencia de los huesos (osteoporosis) y producir fracturas en algunos casos (roturas o fisuras)
· Dolor, hinchazón de manos y pies

Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

· Adormecimiento
· Debilidad muscular
Puede producirse una inflamación del hígado (hepatitis). Los síntomas incluyen sensación de malestar general, náuseas, ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), picor, dolor en la parte derecha del abdomen y pérdida del apetito. Contacte con su médico lo antes posible si cree que presenta alguno de estos síntomas.
Si se realiza un análisis de sangre, es posible que se observen cambios en la función hepática.
Puede haber cambios en la cantidad de ciertas células sanguíneas (linfocitos) y plaquetas que circulan por la sangre, especialmente en pacientes con linfopenia pre-existente (disminución de linfocitos en sangre).
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico lo antes posible.

5. Conservación de Exemestano Varifarma

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de VTO. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar entre 15°C-30°C

Deseche los medicamentos a través aguas residuales o desechos. Pregúntele a su farmacéutico cómo deshacerse de medicamentos que ya no vaya a utilizar. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Exemestano Varifarma

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

· El principio activo es exemestano. Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de exemestano.
· Los demás componentes son: manitol, celulosa microcristalina pH 200, crospovidona, amiloglicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa, tween 80, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, Opadry II 85F28751 white.

Aspecto del producto y contenido del envase

Exemestano Varifarma son comprimidos recubiertos, de color blanco a blanco amarillento, redondos, biconvexos.

Exemestano Varifarma 25 mg se presenta en envases blíster con 30 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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 No:

Elaborado por:

Laboratorio Varifarma S.A.

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

Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente ... ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmac... ANMAT Responde al 0800-333-...

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9

LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

EXEMESTANO VARIFARMA
EXEMESTANO
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Exemestano 25,00 mg
Manitol30,00 mg
Celulosa microcristalina PH200 29,50 mg
Crospovidona 6,20 mg
Amiloglicolato 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 esteroides de la aromatasa o progestágenos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 gonadotrofinas 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 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 poliexponencial 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 CYP3A4por 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 microsomales 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%).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La mayoría de las reacciones adversas pueden ser atribuidas a las consecuencias farmacológicas normales de la deprivación 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
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	• Muy común: incremento en la sudoración • Común: erupción cutánea, alopecia
Desórdenes musculoesqueléticos y óseos	• Muy 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	• Muy común: fatiga • Común: 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%).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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/m^2. 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
Exemestano Varifarma 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 No:

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico.

Fecha última revisión:

GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9

LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

VARIFARMA S.A. **EXEMESTANO VARIFARMA**
EXEMESTANO 25 mg **COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE ROTULO DEL ENVASE PRIMARIO

VARIFARMA S.A.

EXEMESTANO VARIFARMA

EXEMESTANO 25 MG

Lote:

Vencimiento:

LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9

GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

PROYECTO DE ROTULO

EXEMESTANO VARIFARMA

EXEMESTANO

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
Amiloglicolato 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

Presentación
Contiene 30 comprimidos recubiertos.

Condición de almacenamiento
Conservar entre 15ºC y 30ºC. Proteger de la luz y de la humedad.

Lote:

Vencimiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 No:

Elaborado en:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico.

GOSIS Silvina
Co Directora Técnica
laboratorio varifarma s.a.
30-68266770-9

LETAMENDIA Jorge Miguel
Apoderado
Laboratorio Varifarma S.A
30-68266770-9

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 11 DE JULIO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 4936

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57474

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: EXEMESTANO VARIFARMA

Nombre Genérico (IFA/s): EXEMESTANO

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
EXEMESTANO 25 mg

Excipiente (s)
MANITOL 30 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 29,5 mg
CROSPOVIDONA 6,2 mg
AMILOGLICOLATO DE SODIO 3,2 mg
HIDROXIPROPILCELULOSA TIPO LF 3 mg
TWEEN 80 2 mg
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,6 mg
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,5 mg
OPADRY 2 85F28751 WHITE 3 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: CADA BLÍSTER CONTIENE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

(CAJA CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO)

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 ºC hasta 30 ºC

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L02BG06

Clasificación farmacológica: TERAPIA ENDÓCRINA

Vía/s de administración: ORAL

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 ESTEROIDES DE LA AROMATASA O PROGESTÁGENOS.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71 ESQUINA URUGUAY Nº 3688	BECCAR -	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71 ESQUINA URUGUAY Nº 3688	BECCAR -	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	8293/10	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71 ESQUINA URUGUAY Nº 3688	BECCAR -	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-0001-000296-13-1

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-