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

DISPOSICIÓN Nº 4165

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006727-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DRIBURG COMPANY S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

DISPOSICIÓN Nº 4165

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 4165

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial UVIGRANE y nombre/s genérico/s EXEMESTANO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por DRIBURG COMPANY S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

DISPOSICIÓN Nº 4165

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-006727-12-7

DISPOSICIÓN Nº:

4165

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

4165

Nombre comercial: UVIGRANE.

Nombre/s genérico/s: EXEMESTANO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SYNTHON HISPANIA S.L..

Domicilio de los establecimientos elaboradores: CASTELLO 1, POLIGONO LAS SALINAS, SAN BOI DE LLOBREGAT, CATALUÑA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: WARNES Nº 3112, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: UVIGRANE 25 mg.

Clasificación ATC: L02BG06.

Indicación/es autorizada/s: EXEMESTANO ESTA INDICADO EN TRATAMIENTO ADYUVANTE DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS QUE PRESENTAN CANCER DE MAMA INVASIVO EN ESTADIOS INICIALES CON RECEPTOR ESTROGENICO

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

POSITIVO Y TRAS 2 A 3 AÑOS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE INICIAL CON TAMOXIFENO. EXEMESTANO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES EN ESTADO POSTMENOPAUSICO NATURAL O INDUCIDO CUYA ENFERMEDAD HA PROGRESADO DESPUES DE LA TERAPIA CON ANTIESTROGENOS. NO SE HA DEMOSTRADO SU EFICACIA EN PACIENTES CON RECEPTOR DE ESTROGENO NEGATIVO.

Concentración/es: 25 mg de EXEMESTANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EXEMESTANO 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.625 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.225 mg, POLISORBATO 80 0.125 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 39.605 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 2.375 mg, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 1.35 mg, CROSPOVIDONA 2.125 mg, HIPROMELOSA 1.02 mg, DEXTROSA MONOHIDRATO 0.441 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO 0.075 mg, MALTO DEXTRINA 0.84 mg, MANITOL 26 mg, ACIDO ESTEARICO PURIFICADO 0.09 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: envases con 30 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases con 30 comprimidos.

Período de vida Útil: 30 meses

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

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESPAÑA.

País de procedencia: PAISES BAJOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SYNTHON HISPANIA S.L.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: CASTELLO 1, POLIGONO LAS SALINAS, SAN BOI DE LLOBREGAT, CATALUÑA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: WARNES N° 3112, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: 4165

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4165

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DRIBURG COMPANY S.A.
Warnes 3112 (1636)
Olivos, Argentina.
Tel.: ++ 54-11-799-6210

4165

[redacted]

UVIGRANE® 25 MG
EXEMESTANO
Comprimidos
Venta bajo receta archivada
Industria España

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido contiene:
Exemestano 25 mg
Excipientes: ver prospecto adjunto

CONTENIDO: 30 comprimidos.

POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO: Ver prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACION:
Conservar a temperatura ambiente.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Director Técnico: Hernán Leandro Martínez Abal – Farmacéutico
Matrícula Provincial: N° 16905; Matrícula Nacional: N° 12794

Elaborado en: Synthon Hispania - Castelló, 1; Polígono Las Salinas; San Boi de Llobregat - España

Importado por:
DRIBURG COMPANY S.A.
Warnes 3112 - Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires

N° lote:
Vencimiento:

Diego Gonzalo García
Apoderado
DRIBURG COMPANY S.A.

Farm. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

4165

[redacted]

UVIGRANE®
EXEMESTANO
Comprimidos

INDUSTRIA ESPAÑA ***VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA***

FÓRMULA Y FORMA FARMACÉUTICA:
Cada comprimido de UVIGRANE 25 contiene:
EXEMESTANO..... 25 mg
Excipientes: Manitol 26,000mg, Hipromelosa 1,020 mg, Crospovidona 2,125 mg, Polisorbato 80 0,125 mg, Celulosa microcristalina 39,605 mg, Almidón glicolato de sodio 2,375 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,125 mg, estearato de magnesio 0,625 mg, Carboximetilcelulosa de sodio 1,350 mg, Maltodextrina 0,840 mg, Dextrosa monohidrato 0,441 mg, Dióxido de titanio 0,225 mg, Ácido esteárico purificado 0,09 mg, Oxido de hierro Amarillo 0,075 mg.
Los comprimidos son amarillos, biconvexos, redondos y presentan escrito en relieve 'E9MT' en una cara y '25' a otra cara del comprimido.

ACCION TERAPÉUTICA
Antagonista hormonal. Inhibidor esteroide de la aromatasa.

INDICACIONES
Exemestano está indicado en tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor estrogénico positivo y tras 2 a 3 años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno.
Exemestano está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de la terapia con antiestrógenos. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativo.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor hormonal y agentes relacionados; inhibidor enzimático, código ATC: L02B G06

Exemestano es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa estructuralmente relacionado con al sustrato natural androstenodiona. En las mujeres posmenopáusicas la principal fuente de estrógenos se obtiene a través de la transformación de los andrógenos en estrógenos mediante la enzima aromatasa en los tejidos periféricos. La deprivación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas exemestano oral redujo de forma significativa las concentraciones séricas de estrógenos a partir de una dosis de 5 mg, alcanzándose una supresión máxima (> 90%) con una dosis de 10 - 25 mg. En las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con una dosis diaria de 25 mg la aromatización en todo el cuerpo se redujo en un 98%.
Exemestano no posee ninguna actividad progestogénica ni estrogénica. La ligera actividad androgénica, probablemente debida al derivado 17-hidro, se ha observado fundamentalmente con dosis altas. En los ensayos clínicos realizados con dosis múltiples diarias, exemestano no tuvo efectos detectables sobre la biosíntesis adrenal de cortisol ni de aldosterona medidos antes o después de una estimulación con ACTH, lo cual demuestra su selectividad con respecto a otros enzimas implicados en la vía esteroidogénica.
No se requiere, por tanto, una terapia sustitutiva con glucocorticoides ni mineralocorticoides. Incluso con dosis bajas se ha observado que se produce un ligero aumento no dosis dependiente en los niveles séricos de LH y de FSH; este efecto es, sin embargo, previsible debido a la clase farmacológica y probablemente es el resultado del feedback que se produce a nivel hipofisario debido a la reducción en los niveles de estrógenos que estimulan la secreción hipofisaria de gonadotropinas también en las mujeres postmenopáusicas.
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales
En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en 4724 pacientes postmenopaúsicas con cáncer de mama y receptor estrogénico positivo o desconocido que habían permanecido sin enfermedad después de recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 2 o 3 años, fueron aleatorizadas a recibir de 2 a 3 años exemestano (25 mg/día) o tamoxifeno (20 o 30 mg/día) hasta completar un total de 5 años de terapia hormonal.
Después de una media de duración del tratamiento de unos 30 meses y una media de seguimiento de unos 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (disease-free survival - DFS) frente a la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que durante el periodo de estudio, exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama un 24% en comparación con tamoxifeno (razón de riesgos o hazard ratio 0,76; p=0,00015). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la DFS fue claro con independencia del estado ganglionar o de haber recibido o no quimioterapia previa.

Diego Gonzalo García
Apoderado
DRIBUG COMPANY S.A.

Farm. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

Exemestano también produjo una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama contralateral (razón de riesgos o hazard ratio 0,57: p=0,04158).
En el total de la población del estudio se observó una tendencia a mejorar la supervivencia global con exemestano (222 muertes) al compararlo con tamoxifeno (262 muertes) con una razón de riesgo o hazard ratio de 0,85 (test de log-rank: p=0,07362), lo que supone una reducción del riesgo de muerte del 15% a favor de exemestano. Se observó una reducción del riesgo de muerte estadísticamente significativa del 23% (razón de riesgo o hazard ratio de supervivencia global de 0,77; test Chi cuadrado de Wald: p= 0,0069) con exemestano en comparación con tamoxifeno cuando se ajustan los factores de pronóstico previamente especificados (por ejemplo, situación del receptor de estrógenos, mama nodal, quimioterapia previa, uso de terapia hormonal sustitutiva y uso de bisfosfonatos).
Los principales resultados de eficacia en el total de pacientes (población por intención de tratar) y en los pacientes con receptor estrogénico positivo se resumen en la tabla que aparece a continuación

Variable población	Exemestano Eventos /N (%)	Tamoxifeno Eventos /N (%)	Tasa de riesgo (95% CI)	Valor p*
Supervivencia libre de enfermedad [a]				
Todos los pacientes	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Pacientes ER	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Cáncer de mama contralateral				
Todos los pacientes	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Pacientes ER	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Supervivencia libre de cáncer de mama [b]				
Todos los pacientes	289 /2352(12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Pacientes ER	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Supervivencia libre de recurrencias a distancia [c]				
Todos los pacientes	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Pacientes ER	194 /2023 (9,6%)	242 /2021(12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Supervivencia global [d]				
Todos los pacientes	222 /2352 (9,4%)	262 /2372(11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Pacientes ER	178 /2023 (8,8%)	211 /2021(10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

*Test de Long-rank; Pacientes ER+ = pacientes con receptor estrogénico positivo.
[a] Supervivencia libre de enfermedad se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.
[b] Supervivencia libre de cáncer de mama se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cáncer de mama.
[c] Supervivencia libre de recurrencia a distancia se define como el primer caso de recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama.
[d] Supervivencia global se define como la incidencia de muerte por cualquier causa.

En el análisis adicional para el subgrupo de pacientes con receptor estrogénico positivo o desconocido, la razón de riesgo o hazard ratio de supervivencia global sin ajustar fue de 0,83 (test de log-rank: p= 0,04250), lo que representa una reducción clínica y estadísticamente significativa del 17% en el riesgo de muerte. Los resultados de un subestudio óseo demostraron que las mujeres tratadas con exemestano tras 2 o 3 años de tratamiento con tamoxifeno presentan una moderada reducción en la densidad mineral ósea. En el total de las pacientes incluidas en el estudio, el tratamiento puso de manifiesto que la incidencia de fracturas evaluadas durante los 30 meses del periodo de tratamiento, fue mayor en las pacientes tratadas con exetnestano en comparación con las tratadas con Tamoxifeno (4,5% y 3,3% respectivamente, p=0,038).
Los resultados del subestudio de endometrio indican que después de 2 años de tratamiento se produjo una media de reducción del grosor endometrial del 33% en las pacientes tratadas con exemestano en comparación con las pacientes tratadas con tamoxifeno, en las que no hubo ninguna variación notable. El engrosamiento endometrial, observado al comienzo del tratamiento del estudio, volvió a niveles normales (< 5mm) en el 54% de las pacientes tratadas con exemestano.

Tratamiento de cáncer de mama avanzado
En un ensayo clínico controlado, randomizado y revisado por expertos, se demostró que la dosis diaria de 25 mg de exemestano produce un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia, del tiempo hasta la progresión (TP) y del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT), en comparación con el tratamiento hormonal estándar con acetato de megestrol en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que ha progresado después o durante el tratamiento con tamoxifeno, bien sea como terapia adyuvante o como tratamiento en primera línea para la enfermedad avanzada.

Propiedades farmacocinéticas
Absorción
Después de la administración oral de exemestano comprimidos, el exemestano se absorbe rápidamente. La fracción de la dosis absorbida del tracto gastrointestinal es alta. No se conoce la biodisponibilidad absoluta en humanos, aunque se anticipa que está limitada por un gran efecto de primer paso. Un efecto similar dio lugar a una biodisponibilidad absoluta del 5% en ratas y perros. Después de una dosis única de 25 mg se alcanzan unos niveles plasmáticos máximos de 18 ng/ml a las 2 horas. La administración concomitante con alimentos aumenta la biodisponibilidad en un 40%.

Diego Gonzalo Gaspia
Apoderado
DRIBURG COMPANY S.A.

Farm. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

ANMAT FOLIO 102

Distribución
El volumen de distribución del exemestano, no corregido para la biodisponibilidad oral, es aproximadamente 2000 l. La cinética es lineal y la vida media de eliminación terminal es de 24 h. La unión a proteínas plasmáticas es de 90% y es independiente de la concentración. El exemestano y sus metabolitos no se unen a los glóbulos rojos.
El exemestano no se acumula de forma inesperada después de dosis repetidas.

Metabolismo y excreción
El exemestano se metaboliza por oxidación del grupo metileno en la posición 6 por el isoenzima CYP 3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto por la aldocetoreductasa seguido por conjugación. El aclaramiento del exemestano es de aproximadamente 500 l/h, no corregido por la biodisponibilidad oral.
Los metabolitos son inactivos o su capacidad para inhibir la aromatasa es menor que la del compuesto original.
La cantidad de fármaco inalterado excretado en orina es del 1% de la dosis. En una semana se eliminó la misma cantidad (40%) de exemestano marcado con 14C en orina y en heces.

Poblaciones especiales
Edad: No se ha observado que exista una correlación significativa entre la exposición sistémica a exemetano y la edad de los sujetos.
Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) la exposición sistémica a exemestano fue dos veces más alta en comparación con los voluntarios sanos.
Dado el perfil de seguridad de exemestano, no se considera necesario ajustar la dosis.
Insuficiencia hepática
En pacientes con una insuficiencia hepática moderada o severa, la exposición a exemestano es 2 - 3 veces más alta comparada con los voluntarios sanos.
Dado el perfil de seguridad de exemestano, no se considera necesario ajustar la dosis.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Pacientes adultos y de edad avanzada
La dosis recomendada de exemestano es un comprimido de 25 mg una vez al día, después de una comida.
En pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, se debe continuar el tratamiento con exemestano hasta completar un total de cinco años de tratamiento hormonal adyuvante secuencial (tamoxifeno seguido de exemestano) o antes si se da una recidiva del tumor.
En pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano debe continuar hasta que la progresión del tumor sea evidente.
Los pacientes con insuficiencia hepática o renal no requieren un ajuste de la dosis (ver farmacocinéticas).
Niños y adolescentes
Su uso en niños y adolescentes no está recomendado.

CONTRAINDICACIONES
Exemestano está contraindicado en
- mujeres premenopáusicas
- mujeres embarazadas o en lactancia
- pacientes con una hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES
Exemestano no debe ser administrado a mujeres con un estado premenopáusico endocrino.
Por tanto, cuando sea clínicamente adecuado, el estado postmenopáusico debe ser valorado mediante una determinación de los niveles de LH, FSH y de estradiol.
Exemestano debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática o renal.
Los pacientes con malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
Exemestano reduce de manera significativa los niveles de estrógenos, habiéndose observado tras la administración una reducción de la densidad mineral ósea y un incremento en el porcentaje de fracturas (ver farmacodinámicas). Por ello, en mujeres con osteoporosis o riesgo de padecerla y en tratamiento adyuvante con exemestano deberá realizarse una densitometría ósea al comienzo del tratamiento. Deberá instaurarse un tratamiento para osteoporosis en pacientes de riesgo aunque no se dispone de datos concluyentes específicos sobre los efectos del tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea causada por exemestano. Los pacientes en tratamiento con exemestano deberán monitorizarse rigurosamente.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Los resultados obtenidos *in vitro* han demostrado que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y de las aldocetorreductasas (ver farmacocinéticas) y que no inhibe ninguno de los principales isoenzimas CYP.
En un ensayo clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP 3A4 mediante ketoconazol no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética de exemestano.
En un estudio de interacción administrando una dosis diaria de 600 mg de rifampicina, un potente inductor del CYP450, y una dosis única de 25 mg de exemestano, el AUC de exemestano disminuyó en un 54% y la Cmáx en un 41%. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta de exemestano con fármacos inductores conocidos del CYP3A4, tales como rifampicina, anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína y carbamazepina) y con preparaciones de plantas medicinales que contengan hypericum perforatum (Hierba de San Juan), puede reducir la eficacia de exemestano.

Diego Gonzalo García
Apoderado
DRIBURG COMPANY S.A.

Farm. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 103 4165

Exemestano debe ser utilizado con precaución con fármacos que son metabolizados vía CYP3A4 y con estrecho margen terapéutico. No hay experiencia clínica del uso concomitante de exemestano con otros fármacos anticancerígenos.
Exemestano no debe ser administrado conjuntamente con medicamentos que contienen estrógenos ya que estos pueden anular su acción farmacológica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No hay disponibles datos clínicos en embarazadas expuestas a exemestano. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo en humanos es desconocido. Por tanto, exemestano está contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se sabe si el exemestano se excreta por la leche humana. Exemestano no debería administrarse a mujeres lactantes.

Mujeres en estado perimenopáusico o con posibilidad de concebir

El médico debe indicarle la necesidad de una anticoncepción adecuada en aquellas mujeres que tengan posibilidad de quedarse embarazadas, incluyendo mujeres que se encuentren en la perimenopausia o que recientemente hayan alcanzado la postmenopausia, hasta que el estado postmenopáusico esté completamente establecido (ver secciones contraindicaciones y advertencia).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Con el uso de este fármaco se ha notificado letargo, somnolencia, astenia y mareos. Advertir al paciente que, si se producen estos efectos, sus capacidades físicas y/o mentales necesarias para conducir o manejar maquinaria pueden verse disminuidas.

REACCIONES ADVERSAS

En general, exemestano se toleró bien en todos los estudios clínicos llevados a cabo con una dosis habitual de 25 mg/día, y los efectos secundarios fueron normalmente de leves a moderados.
La tasa de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 7,4% en pacientes con cáncer de mama en estadíos iniciales que recibían tratamiento adyuvante con exemestano tras un tratamiento inicial adyuvante con tamoxifeno.
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron sofocos (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).
La tasa de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 2,8% en el total de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron sofocos (14%) y náuseas (12%).
La mayoría de las reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas habituales por deprivación de estrógenos (ej.: sofocos). Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuatión clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencias.
Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a ≥ 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≥ 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a ≥ 1/1.000).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Anorexia

Trastornos psiquiátricos
Muy frecuentes: Insomnio
Frecuentes: Depresión

Nervous system disorders
Muy frecuentes: Cefalea
Frecuentes: Mareos, síndrome del túnel carpiano
Poco frecuentes: Somnolencia

Trastornos vasculares
Muy frecuentes: Sofocos

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náuseas
Frecuentes: Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, dispepsia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: Aumento de la sudoración
Frecuentes: Erupción, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: Dolor articular y musculoesquelético (*)
Frecuentes: Osteoporosis, fracturas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Fatiga
Frecuentes: Dolor, edema periférico
Poco frecuentes: Astenia

Diego Gonzalo García
Apoderado
DRIBURG COMPANY S.A.

Farm. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO

4165

(*) Incluye: artralgia y menos frecuentemente dolor en las extremidades, osteoartritis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez articular.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
En pacientes con cáncer de mama avanzado, se han notificado raramente trombocitopenia y leucopenia. En aproximadamente un 20% de las pacientes tratadas con exemestano se ha observado una disminución ocasional de los linfocitos, especialmente en las pacientes con una linfopenia preexistente; sin embargo, en estas pacientes los valores medios de los linfocitos no variaron de forma significativa en el tiempo y no se observó un aumento correspondiente de infecciones víricas.
Estos efectos no se han observado en pacientes tratadas en los estudios de cáncer de mama en estadíos iniciales.
Trastornos hepatobiliares
Se ha observado una elevación de los parámetros analíticos de la función hepática, incluyendo enzimas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.
La tabla que aparece a continuación presenta las frecuencias de los efectos adversos y enfermedades que se han mencionado anteriormente, procedentes del estudio de cáncer de mama en estadíos iniciales (IES), independientemente de su causa, y notificados en pacientes que recibieron tratamiento durante el ensayo clínico y hasta 30 días después de finalizar dicho tratamiento.

Efectos adversos y enfermedades	Exemestano (N = 2249)	Tamoxifeno (N = 2279)
Sofocos	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Fatiga	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Cefalea	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insomnio	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Aumento de la sudoración	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginecológicos	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Mareos	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Náuseas	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporosis	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Hemorragia vaginal	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Otro cáncer primario	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vómitos	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Alteraciones visuales	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolismo	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fracturas osteoporóticas	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto de miocardio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

En el estudio IES, la frecuencia de acontecimientos cardiacos isquémicos en los brazos de tratamiento de exemestano y tamoxifeno fue de 4,5% frente a 4,2%, respectivamente. No se encontró diferencia significativa en ningún acontecimiento cardiovascular individual, incluyendo hipertensión (9,9% frente a 8,4%), infarto de miocardio (0,6% frente a 0,2%) e insuficiencia cardíaca (1,1% frente a 0,7%).
En el estudio IES, exemestano se asoció con una incidencia más alta de hipercolesterolemia en comparación con tamoxifeno (3,7% vs. 2,1%).
En un estudio separado, aleatorizado y doble ciego, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadíos iniciales de bajo riesgo tratadas con exemestano (N=73) o placebo (N=73) durante 24 meses, exemestano se asoció con una reducción media del colesterol HDL plasmático del 7-9%, frente a un incremento del 1% con placebo. Hubo también una reducción de un 5-6% en apolipoproteína A1 en el grupo de exemestano frente al 0-2% para placebo. El efecto sobre el resto de parámetros lipídicos analizados (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína-B y lipoproteína-A) fue muy similar en los dos grupos de tratamiento. El significado clínico de estos resultados no está claro.
En el estudio IES, se observó úlcera gástrica en una frecuencia ligeramente mayor en el brazo de exemestano frente al de tamoxifeno (0,7% versus <0,1%). La mayoría de los pacientes en tratamiento con exemestano que presentaban úlcera gástrica, recibieron tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos y/o presentaban antecedentes previos.
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.

SOBREDOSIS
Se han realizado ensayes clínicos con exemestano administrado en dosis únicas de 800 mg como máximo a voluntarias sanas y de 600mg/día como máximo a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se conoce la dosis única de exemestano que podría ocasionar síntomas que supongan una amenaza para la vida. En ratas y perros la dosis única oral letal fue equivalente a 2000 y 4000 veces, respectivamente, la dosis humana recomendada (en base a mg/m2). No existe un antídoto específico para la sobredosificación; el tratamiento debe ser sintomático. Realizar un tratamiento general de soporte, incluyendo una monitorización frecuente de los signos vitales y una vigilancia estrecha del paciente. En caso de una sobredosis, los efectos serán consistentes con los efectos adversos conocidos para exemestano.

Diego Gonzalo García
Apoderado
DRIBURG COMPANY S.A.

Farm. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

A.N.M.A.T. POLIO 405

4165

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 30 comprimidos del Exemestano 25 mg;

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE.

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

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

DRIBURG COMPANY S.A.
Warnes 3112 - Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Hernán Leandro Martínez Abal – Farmacéutico
Matrícula Provincial: N° 16905; Matrícula Nacional: N° 12794

Elaborado en:
Synthon Hispania.
Castelló, 1; Polígono Las Salinas
San Bol de Llobregat
España

Importado por:
Driburg Company S.A.
Warnes 3112
1636 Olivos – Buenos Aires
Argentina

Fecha de la última revisión: ../../..

Diego Gonzalo Garcia
Apoderado
DRIBURG COMPANY S.A.

Farm. Hernán L. Martínez Abal
Director Técnico
DRIBURG COMPANY S.A.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006727-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4165, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por DRIBURG COMPANY S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: UVIGRANE.

Nombre/s genérico/s: EXEMESTANO.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SYNTHON HISPANIA S.L..

Domicilio de los establecimientos elaboradores: CASTELLO 1, POLIGONO LAS SALINAS, SAN BOI DE LLOBREGAT, CATALUÑA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: WARNES Nº 3112, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: UVIGRANE 25 mg.

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

Clasificación ATC: L02BG06.

Indicación/es autorizada/s: EXEMESTANO ESTA INDICADO EN TRATAMIENTO ADYUVANTE DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS QUE PRESENTAN CANCER DE MAMA INVASIVO EN ESTADIOS INICIALES CON RECEPTOR ESTROGENICO POSITIVO Y TRAS 2 A 3 AÑOS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE INICIAL CON TAMOXIFENO. EXEMESTANO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES EN ESTADO POSTMENOPAUSICO NATURAL O INDUCIDO CUYA ENFERMEDAD HA PROGRESADO DESPUES DE LA TERAPIA CON ANTIESTROGENOS. NO SE HA DEMOSTRADO SU EFICACIA EN PACIENTES CON RECEPTOR DE ESTROGENO NEGATIVO.

Concentración/es: 25 mg de EXEMESTANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EXEMESTANO 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.625 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.225 mg, POLISORBATO 80 0.125 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 39.605 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 2.375 mg, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 1.35 mg, CROSPOVIDONA 2.125 mg, HIPROMELOSA 1.02 mg, DEXTROSA MONOHIDRATO 0.441 mg, OXIDO AMARILLO DE HIERRO 0.075 mg, MALTO DEXTRINA 0.84 mg, MANITOL 26 mg, ACIDO ESTEARICO PURIFICADO 0.09 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC - PVDC.

Presentación: envases con 30 comprimidos.

Contenido por unidad de venta: envases con 30 comprimidos.

Período de vida Útil: 30 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESPAÑA.

País de procedencia: PAISES BAJOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SYNTHON HISPANIA S.L.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: CASTELLO 1, POLIGONO LAS SALINAS, SAN BOI DE LLOBREGAT, CATALUÑA, ESPAÑA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: WARNES N° 3112, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a DRIBURG COMPANY S.A. el Certificado N° 56782, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 19 JUL 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4165

OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.