



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICION N° **4387**

BUENOS AIRES, 10 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013073-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

§. Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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



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

DISPOSICIÓN N° 4387

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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.

5. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos 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.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 4387

Por ello;

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 EXEMESTANO FADA y nombre/s genérico/s EXEMESTANO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO 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 - Autorízase 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 N°..." , 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 N° **4 3 8 7**

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. Inscríbese 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 N°:1-0047-0000-013073-12-1

DISPOSICIÓN N°: **4 3 8 7**

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



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4387**

Nombre comercial: EXEMESTANO FADA

Nombre/s genérico/s: EXEMESTANO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE 1641/45, POMPEYA, PROVINCIA DE BUENOS
AIRES

S_M

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EXEMESTANO FADA .

Clasificación ATC: L02BG06.

Indicación/es autorizada/s: EXEMESTANO ESTA INDICADO PARA EL
TRATAMIENTO ADYUVANTE DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE
MAMA TEMPRANO POSITIVO A RECEPTORES ESTROGENICOS QUE HAYAN
RECIBIDO DOS O TRES AÑOS DE TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO Y CAMBIEN

S_M



4387

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

POR EXEMESTANO A FIN DE COMPLETAR UN TOTAL DE CINCO AÑOS CONSECUTIVOS DE TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE. EXEMESTANO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES CON ESTADO POSTMENOPAUSICO NATURAL O INDUCIDO EN LAS QUE LA ENFERMEDAD HA AVANZADO LUEGO DEL TRATAMIENTTO CON ANTIESTROGENOS (2DA LINEA). EXEMESTANO ESTA TAMBIEN INDICADO PARA EL TRATAMIENTO HORMONAL EN TERCERA LINEA DEL CANCER AVANZADO DE MAMA (ABC) EN MUJERES CON ESTADO POSTMENOPAUSICO NATURAL O INDUCIDO EN LAS CUALES LA ENFEMEDAD HA AVANZADO LUEGO DEL TRATAMIENTO CON ANTIESTROGENOS U OTRO TIPO DE INHIBIDORES NO ESTEROIDES DE LA AROMATASA O PROGESTAGENOS

Concentración/es: 25 mg de EXEMESTANO.

5.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EXEMESTANO 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, POVIDONA 5 mg, CARBONATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CROSPVIDONA 2.5 mg, OXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 mg, MANITOL 22 mg, OPADRY II (ALCOHOL POLIVINILICO / POLIETILENGLICOL / DIOXIDO DE TITANIO Y TALCO) 5 mg. CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 95 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO



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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; TEMPERATURA HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4387**

Dr. OTTO A. ORSINGER
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 N° 4387

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

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

4387



PROYECTO DE ROTULO

EXEMESTANO FADA
EXEMESTANO 25 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido Recubierto contiene

Exemestano	25,00 mg
Oxido de silicio coloidal	0,50 mg
Crospovidona	2,50 mg
Carbonato de magnesio	2,50 mg
Povidona	5,00 mg
Manitol	22,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	95,00 mg
Opadry	5,00 mg

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°

Lote N°:.....

Fecha de Vencimiento:.....

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

Tabare 1641/45-Pompeya-Bs.As.-Rep Argentina

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


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4387



8. Proyecto de Prospectos

EXEMESTANO FADA
EXEMESTANO 25 mg
 Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada Comprimido Recubierto contiene

Exemestano	25,00 mg
Oxido de silicio coloidal	0,50 mg
Crospovidona	2,50 mg
Carbonato de magnesio	2,50 mg
Povidona	5,00 mg
Manitol	22,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	95,00 mg
Opadry	5,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista hormonal. Inhibidor esteroide de la aromatasa.

Cód. ATC: L02B G06**INDICACIONES**

Exemestano Fada 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 Fada a fin de completar un total de cinco años consecutivos de tratamiento hormonal adyuvante.

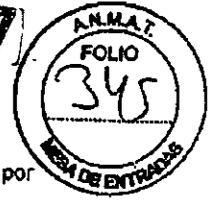
Exemestano Fada está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido, en las que la enfermedad ha avanzado luego del tratamiento con antiestrógenos (2da línea).

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Farmacodinamia**

El Exemestano Fada es un inhibidor esteroide irreversible de la aromatasa, estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenediona. En la mujer postmenopáusica los estrógenos se producen

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente General
 Dirección General
 Farmacéutica S.A. 14.749



primariamente, en los tejidos periféricos a través de la conversión de los andrógenos en estrógenos por medio de la enzima aromataasa. La pérdida de estrógenos mediante la inhibición de la aromataasa es un tratamiento efectivo y selectivo para el cáncer de mama hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas, el Exemestano Fada 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 Fada 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 Exemesta Fada 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 Fada 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% mayor a los que se alcanzan luego de la administración del Exemestano Fada 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 Fada 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 Fada 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 Fada 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 aromataasa.


Laboratorio Intermédica Argentina S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico N.º 14.749



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración

Exemestano Fada se administra por vía oral.

Pacientes adultas y ancianas:

La dosis recomendada de Exemestano Fada 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 Fada 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 Fada debería continuar hasta que aparezcan evidencias de progresión del tumor.

Niños:

No está recomendado su uso en niños.

CONTRAINDICACIONES

Exemestano Fada comprimidos recubiertos, está contraindicado en los pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus excipientes, en mujeres con un estado endocrino premenopáusico y en mujeres embarazadas o que estén amamantando.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Exemestano Fada no debe coadministrarse con productos que contengan estrógenos ya que éstos impedirán su acción farmacológica.

Dado que el Exemestano Fada 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 Fada, las mujeres con osteoporosis, o en riesgo de padecerla, deberán realizarse una densitometría ósea al inicio del tratamiento. Las pacientes tratadas con Exemestano Fada deberán monitorearse rigurosamente y se debe iniciar un tratamiento para la osteoporosis cuando sea adecuado. Debería considerarse la necesidad de realizar pruebas de rutina en los niveles de 25-hidroxivitamina 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.

Análisis de laboratorio

En pacientes con cáncer de mama temprano, la incidencia de anomalías hematológicas grado >1 según los Criterios Comunes de Toxicidad [*Common Toxicity Criteria* (CTC)] fue menor en el grupo tratado con Exemestano Fada que en el grupo tratado con Tamoxifeno. La incidencia de anormalidades grado 3 ó 4 según los CTC fue baja (aproximadamente 0,1%) en ambos grupos de tratamiento. Aproximadamente el 20%

de las pacientes tratadas con el Exemestano Fada en los estudios clínicos sobre cáncer de mama avanzado tuvieron linfocitopenia grado 3 ó 4 según los CTC. De estas pacientes, el 89% tenía linfopenia preexistente de menor grado. El 40% de las pacientes se recuperó o mejoró a una gravedad menor

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente General
 Director Comercial
 Farmacéutico M.N. 14.749



durante el tratamiento. Las pacientes no tuvieron un aumento significativo de las infecciones virales, y no se observaron infecciones oportunistas. Raramente se han informado aumentos de los niveles séricos de ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transferasa > 5 veces por encima del valor máximo del rango normal (es decir, \geq grado 3 según los CTC) en las pacientes tratadas a causa de cáncer de mama avanzado, pero fueron atribuibles a la presencia de base de metástasis hepáticas y/u óseas. En el estudio comparativo de las pacientes con cáncer avanzado de mama, se informó un aumento grado 3 ó 4 según los CTC de la gamma-glutamil-transferasa, sin evidencias documentadas de metástasis hepática en el 2,7% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada y en el 1,8% de las pacientes tratadas con acetato de megestrol.

En las pacientes con cáncer de mama temprano, los aumentos de los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y creatinina fueron más comunes en las pacientes tratadas con Exemestano Fada que en las pacientes que recibieron tamoxifeno o placebo. Se observaron aumentos emergentes del tratamiento de los niveles de bilirrubina (cualquier grado según los CTC) en el 5,3% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada y en el 0,8% de las pacientes tratadas con Tamoxifeno en el estudio IES, y en el 6,9% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada y el 0% de las pacientes tratadas con placebo en el estudio 027. Se registraron aumentos grados 3-4 según los CTC de la bilirrubina en el 0,9% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada y en el 0,1% de las tratadas con Tamoxifeno. Se observaron aumentos de la fosfatasa alcalina de cualquier grado según los CTC en el 15,0% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada en el IES y en el 2,6% de las pacientes tratadas con Tamoxifeno, y en el 13,7% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada. Comparado con el 6,9% de las pacientes tratadas con placebo en el estudio 027. Se produjeron aumentos de la creatinina en el 5,8% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada y en el 4,3% de las pacientes tratadas con Tamoxifeno en el IES y en el 5,5% de las pacientes tratadas con Exemestano Fada y el 0% de las pacientes tratadas con placebo en el estudio 027.

Con el uso de Exemestano Fada se observan reducciones de la densidad mineral ósea (DMO) a lo largo del tiempo. En la Tabla 1 se describen los cambios en la DMO desde la visita basal hasta los 24 meses en las pacientes tratadas con Exemestano Fada en comparación con las pacientes tratadas con Tamoxifeno (IES) o placebo (027). No se permitió el uso concomitante de bisfosfonatos, suplementos con vitamina D y calcio.

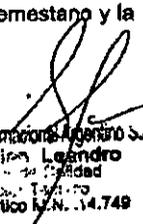
Tabla 1: Cambio porcentual en la DMO entre la visita basal y los 24 meses, Exemestano comparado con el control¹

DMO	IES		027	
	Exemestano 11=29	Tamoxifeno 11=38	Exemestano 11=59	Placebo 11=65
Columna lumbar (%)	-3,14	-0,18	-3,51	-2,35
Cuello femoral (%)	-4,15	-0,33	-4,57	-2,59

¹Para las pacientes sobre las que se contó con datos a 24 meses.

Precauciones en Poblaciones Especiales

Edad: No se ha observado una correlación significativa entre la exposición sistémica del Exemestano y la edad de los pacientes.


 Laboratorio Intencional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Dirección: 1477
 Farmacéutico I.N. 14.748



Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal severa (CLCR < 30 mL/min) la exposición sistémica al Exemestano Fada fue dos veces mayor en comparación con voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad del Exemestano Fada, no se considera necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, la exposición al Exemestano Fada es de 2-3 veces más alta, comparada con los voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad del Exemestano Fada, no se considera necesario ajustar la dosis.

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 Fada. 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 Fada es baja, con DL 50 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 Fada. 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 Fada.

9


Laboratorio Intermedios Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Directo Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4387



EMBARAZO Y LACTANCIA

Exemestano Fada está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR U OPERAR MAQUINARIAS

El efecto del Exemestano Fada 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.

REACCIONES ADVERSAS

El Exemestano Fada fue generalmente bien tolerado en todos los estudios y en los ensayos clínicos realizados con Exemestano Fada los 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 Fada 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%).

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

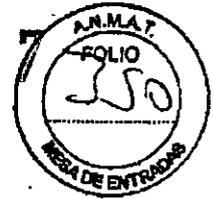
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo

Muy común: incremento en la sudoración

Común: erupción cutánea, alopecia

Desórdenes musculoesqueléticos y óseos


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



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 Fada, 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 el estudio de cáncer de mama temprano, la frecuencia de los eventos cardíacos isquémicos en las ramas de tratamiento con Exemestano Fada 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 el estudio de cáncer de mama temprano, se observó úlcera gástrica con una frecuencia ligeramente mayor en la rama Exemestano Fada, en comparación con Tamoxifeno (0,7% versus < 0,1%). La mayoría de los pacientes con Exemestano Fada, 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.

Experiencia posterior a la comercialización

Desorden del sistema inmune:

Pocos común: hipersensibilidad .-

Desorden hepatobiliares.

Se han observado raros casos de hepatitis , incluyendo hepatitis colestática , en estudios clínicos y se han repostado a través del monitoreo posterior a la comercialización .-

Desorden en piel y tejido subcutáneo:

Común: urticaria, prurito.-

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han efectuado ensayos con dosis únicas de hasta 800 mg de Exemestano Fada en mujeres voluntarias sanas y, de hasta 600 mg, en mujeres posmenopáusicas 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 Fada 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.


 Laboratorio Inmacta Argentina S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

4387



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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada menor a 25°C. Proteger de la luz y de la humedad.

PRESENTACIÓN

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ANTE CUALQUIER INCOVENIENTE CON EL PRODUCTO EL PACIENTE PUEDE LLENAR LA FICHA QUE ESTA EN LA PAGINA WEB DE LA ANMAT":

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT RESPONDE: 0800-333-1234

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

Ernesto de las Camaras N° 2469/71 esquina Uruguay n° 3688-Beccar- San Isidro- Provincia de Buenos Aires- Argentina.- Telefono:4918-8492-Fax:4918-84-92

Fecha de última revisión:/...../.....


Laboratorio Interglobal Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

4387



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

EXEMESTANO FADA
EXEMESTANO 25 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

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 con su médico.-

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Este medicamento ha sido prescripto para solo para su problema actual. No lo recomiende a otras personas".

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene: Exemestano 25 mg.

EXCIPIENTES

Oxido de silicio coloidal Crosprovidona Carbonato de magnesio Povidona Manitol Estearato de Magnesio Celulosa microcristalina c.s.p. Opadry

QUÉ ES EXEMESTANO FADA Y PARA QUE SE UTILIZA

Exemestano Fada , contiene el principio activo Exemestano y pertenece a un grupo de medicamentos llamados antagonista hormonal. Este medicamento ayuda al tratamiento de cáncer de mama a mujeres postmenopausicas , en las que en la enfermedad ha avanzado luego del tratamiento de Tamoxifeno.-

EXEMESTANO FADA SE USA:

Pacientes adultas y ancianas:

La dosis recomendada de Exemestano Fada en cáncer de mama temprano y avanzado es un comprimido de 25 mg, ingerido una vez por día, preferentemente después de la comida.

En las mujeres postmenopausicas con cáncer de mama temprano que han sido tratadas con Tamoxifeno durante 2-3 años, el tratamiento de Exemestano Fada debe continuar en ausencia de recurrencia o cáncer de mama contra lateral hasta completar cinco años de terapia endocrina adyuvante.

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

QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EXEMESTANO:

No tome Exemestano o cualquiera de los componentes de este.-

Si esta embarazada o amamantando.- si está en estado de pre menopáusico


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Bertone de Galdad
Ortuzar Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748

4387



Si está tomando medicamentos estrógenos.-
Si tiene osteoporosis

ADVERTENCIA Y PRECAUSIONES

Informe a su médico antes de tomar este medicamento si se presenta algunas de estas situaciones :

Si tiene insuficiencia renal (riñones)

Si sufre insuficiencia hepática (hígado)

Exemestano: se utiliza con precaución en pacientes con señales de alteración en la función del hígado.-

Niños y adolescente

No se recomienda el uso de Exemestano Fada en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

USO DE EXEMESTANO CON OTROS MEDICAMENTOS:

Informe a su médico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar otros medicamentos.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de EXEMESTANO y algunos medicamentos pueden disminuir sus efectos.- su médico decidirá si debe ser tratado con EXEMESTANO , si está tomando estos medicamentos y si debe mantenerse bajo observación más estrecha. -

EMBARAZO Y LACTANCIA

No puede ser utilizado en embarazo y lactancia.

Conducción y maquinarias:

Se han dado casos de somnolencia, (sueño), mareo y cansancio durante su uso.- no se deben manejar vehículos u operar maquinas.-

COMO TOMAR EXEMESTANO FADA:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.- en caso de dudas, consulte a su médico.-

Dosis:

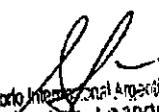
Un comprimido recubierto una vez por día, después de las comidas.

NO ITERRUMPA EL TRATAMIENTO CON EXEMESTANO FADA SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.-

Si tiene cualquiera otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.-

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, Exemestano Fada, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.-


Laboratorio Internacional Argentina S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

9



REACCIONES ADVERSAS

. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron tuforadas de calor (14%) y náuseas (12%).

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

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

Experiencia posterior a la comercialización

Desorden del sistema inmune:

Pocos común: hipersensibilidad .-

Desorden hepatobiliares.

Se han observado raros casos de hepatitis , incluyendo hepatitis colestática , en estudios clínicos y se han repostado a través del monitoreo posterior a la comercialización .-

Desorden en piel y tejido subcutáneo:

Común: urticaria, prurito.-


 Laboratorio Farmacéutico Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.748

4387



SOBREDOSIFICACION

No hay antídoto específico para la sobredosis.-

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

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente controlada menor a 25°C. Proteger de la luz y de la humedad.

PRESENTACIÓN

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

***ANTE CUALQUIER INCOVENIENTE CON EL PRODUCTO EL PACIENTE PUEDE LLENAR LA FICHA QUE ESTA EN LA PAGINA WEB DE LA ANMAT*:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT RESPONDE: 0800-333-1234

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

Ernesto de las Carreras N° 2469/71 esquina Uruguay n° 3688-Beccar- San Isidro- Provincia de Buenos Aires- Argentina.- Telefono:4918-8492-Fax:4918-84-92

Fecha de última revisión:/...../.....

7


Laboratorio Injermación Argentina S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013073-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4387, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EXEMESTANO FADA

Nombre/s genérico/s: EXEMESTANO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TABARE 1641/45, POMPEYA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EXEMESTANO FADA .



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

Clasificación ATC: L02BG06.

Indicación/es autorizada/s: EXEMESTANO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA TEMPRANO POSITIVO A RECEPTORES ESTROGENICOS 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. EXEMESTANO ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA AVANZADO EN MUJERES CON ESTADO POSTMENOPAUSICO NATURAL O INDUCIDO EN LAS QUE LA ENFERMEDAD HA AVANZADO LUEGO DEL TRATAMIENTTO CON ANTIESTROGENOS (2DA LINEA). EXEMESTANO ESTA TAMBIEN INDICADO PARA EL TRATAMIENTO HORMONAL EN TERCERA LINEA DEL CANCER AVANZADO DE MAMA (ABC) EN MUJERES CON ESTADO POSTMENOPAUSICO NATURAL O INDUCIDO EN LAS CUALES LA ENFEMEDAD HA AVANZADO LUEGO DEL TRATAMIENTO CON ANTIESTROGENOS U OTRO TIPO DE INHIBIDORES NO ESTEROIDES DE LA AROMATASA O PROGESTAGENOS

Concentración/es: 25 mg de EXEMESTANO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EXEMESTANO 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, POVIDONA 5 mg, CARBONATO DE MAGNESIO 2.5 mg, CROSPVIDONA 2.5 mg, OXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.5 mg, MANITOL 22 mg, OPADRY II (ALCOHOL POLIVINILICO / POLIETILENGLICOL



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

/ DIOXIDO DE TITANIO Y TALCO) 5 mg., CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P.
95 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD; TEMPERATURA
HASTA 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado Nº
P **57203**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
10 JUL 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

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