



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-56443210-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-56443210-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX Argentina S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NOXETOL / EXEMESTANO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EXEMESTANO 25 mg; aprobada por Certificado N° 53.393.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma IVAX Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NOXETOL / EXEMESTANO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / EXEMESTANO 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-77991157-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-77991345-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.393, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-56443210-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.09.13 11:15:13 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.13 11:15:16 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### **NOXETOL EXEMESTANO Comprimidos recubiertos 25 mg.**

#### **FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Exemestano 25 mg

Excipientes: crospovidona micronizada, manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polisorbato 80, opadry II 85F 28751 c.s.p.

#### **ACCION TERAPEUTICA:**

ATC: L02B G06

Antagonista hormonal. Inhibidor esteroide de la aromatasa.

#### **INDICACIONES:**

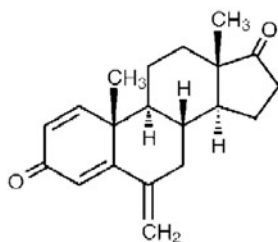
Exemestano está indicado en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor estrogénico positivo y tras 2 a 3 años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno.

También se encuentra 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/ PROPIEDADES:**

##### **Farmacodinamia**

El exemestano es un agente antineoplásico, inhibidor esteroide irreversible de la aromatasa, estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenediona. Químicamente es 6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona, la fórmula molecular es C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> y su fórmula estructural es la siguiente:



En las mujeres postmenopáusicas 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 privación 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 postmenopáusicas. En las mujeres postmenopáusicas 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 postmenopáusicas 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 otras enzimas implicadas 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.

#### **Farmacocinética:**

##### **Absorción:**

Luego de la administración oral, el exemestano es absorbido de forma rápida. 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%. Distribución:

El volumen de distribución del exemestano, no corregido para la biodisponibilidad oral, es aproximadamente 20000 l. La cinética es lineal y la vida media de eliminación terminal es de 24 hs. La unión a proteínas plasmáticas es del 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.

#### **Biotransformación y eliminación**

El exemestano se metaboliza mediante una oxidación del grupo metileno en la posición 6 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y/o una reducción del grupo 17-ceto por aldo-reductasas 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 medicamento inalterado excretado en orina es del 1% de la dosis. En una semana se eliminó la misma cantidad (40%) de exemestano marcado con <sup>14</sup>C en orina y en heces.

#### **POSOLOGIA - DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:**

El exemestano se administra por vía oral.

La dosis recomendada es un comprimido de 25 mg una vez por día, preferentemente luego 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.

#### **Poblaciones especiales**

##### Edad

No se ha observado que exista una correlación significativa entre la exposición sistémica a exemestano y la edad de los sujetos.

##### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  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 grave, 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.

##### Niños

No está recomendado su uso en niños ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo etario.

##### Población geriátrica

El uso de exemestano en la población geriátrica no requiere precauciones especiales.

## **Datos preclínicos sobre seguridad**

### Estudios toxicológicos

Los hallazgos en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y perros, como los efectos en los órganos reproductivos y accesorios, fueron generalmente atribuidos a la actividad farmacológica de exemestano. Otros efectos toxicológicos (en hígado, riñón o sistema nervioso central) se observaron solamente en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana, lo que indica la poca relevancia en el uso clínico.

### Mutagenicidad

Exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células V79 de hámster chino, en hepatocitos de ratas ni en las pruebas con micronúcleos de ratón. Aunque exemestano fue clastogénico en linfocitos in vitro no fue clastogénico en dos estudios in vivo.

### Toxicidad sobre la reproducción

Exemestano fue embriotóxico en ratas y conejos con niveles de exposición sistémica similares a los obtenidos en humanos con 25 mg/día. No hubo evidencia de que se produjera teratogenicidad.

### Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas hembra, no se observaron tumores relacionados con el tratamiento. En ratas macho el estudio se finalizó en la semana 92 debido a muerte prematura por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, se observó un incremento de la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos sexos a las dosis intermedia y alta (150 y 450 mg/kg/día). Este hallazgo se considera que está relacionado con la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratones, pero no en ensayos clínicos. También se observó un incremento de la incidencia de adenoma tubular renal en ratones macho a la dosis alta (450 mg/kg/día). Este cambio se considera que es específico de género y especie y se produjo a un nivel de dosis que representa una exposición del orden de 63 veces mayor que la que se produce en humanos a dosis terapéutica. Ninguno de estos efectos observados se considera que es clínicamente relevante para el tratamiento de pacientes con exemestano.

## **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus excipientes. Mujeres premenopáusicas. Embarazo. Lactancia.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

No debe administrarse a mujeres con un estado premenopáusico endocrino. Siempre que se considere clínicamente apropiado se deberán dosar previamente los niveles de LH, FSH y estradiol.



Exemestano debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Exemestano reduce de manera significativa los niveles de estrógenos, habiéndose observado tras la administración una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y un incremento en el porcentaje de fracturas (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES). Por ello, en mujeres con osteoporosis o riesgo de padecerla, al comienzo del tratamiento adyuvante con exemestano deberá realizarse una evaluación inicial de la mineralización ósea de acuerdo con las prácticas y directrices clínicas actuales. Las pacientes en un estadio avanzado de la enfermedad deberán someterse a un examen de la densidad mineral ósea en función de cada caso. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorizarse rigurosamente, y deberá instaurarse un tratamiento o profilaxis 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. Debido a la alta prevalencia de déficits graves en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales, deberá considerarse la evaluación periódica de los niveles de 25-hidroxi vitamina D antes de empezar el tratamiento inhibidor de la aromatasa. Las mujeres con déficit de vitamina D deberán recibir un suplemento de esta vitamina.

#### **Uso en deportistas**

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

#### **Interacciones medicamentosas**

Los resultados obtenidos *in vitro* han demostrado que el medicamento se metaboliza a través del citocromo P450 CYP3A4 y de las aldocetorreductasas y que no inhibe ninguno de los principales isoenzimas CYP. En un ensayo clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP3A4 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 CYP3A4, y una dosis única de 25 mg de exemestano, el AUC de exemestano disminuyó en un 54% y la  $C_{máx}$  en un 41%. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta de exemestano con medicamentos 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.

Exemestano debe ser utilizado con precaución con medicamentos que son metabolizados vía CYP3A4 y con estrecho margen terapéutico. No hay experiencia clínica del uso concomitante de exemestano con otros medicamentos antineoplásicos.

Exemestano no debe ser administrado conjuntamente con medicamentos que contienen estrógenos ya que estos pueden anular su acción farmacológica.

#### **Fertilidad, embarazo y Lactancia**



### **Embarazo**

No hay disponibles datos clínicos en embarazadas expuestas a exemestano. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. 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 Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

### **Efectos sobre la habilidad de conducir u operar maquinarias:**

El exemestano tiene influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Con el uso de exemestano 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 estadios 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 privación de estrógenos (p. ej.: sofocos).

Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Muy frecuentes: Leucopenia(\*\*)

Frecuentes: Trombocitopenia(\*\*)

Frecuencia no conocida: Recuento disminuido de linfocitos(\*\*)

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Frecuentes: Anorexia

**Trastornos psiquiátricos:**

Muy frecuentes: Depresión, insomnio

**Trastornos del sistema nervioso:**

Muy frecuentes: Cefalea, mareos

Frecuentes: Síndrome del túnel carpiano, parestesia

Raras: Somnolencia

**Trastornos vasculares:**

Muy frecuentes: Sofocos

**Trastornos gastrointestinales:**

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia

**Trastornos hepatobiliares:**

Muy frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre

Raras: Hepatitis(†), hepatitis colestática(†)

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Muy frecuentes: Aumento de la sudoración

Frecuentes: Alopecia, erupción, urticaria, prurito

Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda(†)

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

Muy frecuentes: Dolor articular y musculoesquelético (\*)

Frecuentes: Fracturas, osteoporosis

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Muy frecuentes: Dolor, fatiga

Frecuentes: Edema periférico, astenia

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

(\*\*) 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 estadios iniciales.

(†) Frecuencia calculada mediante la regla 3/X.

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 estadios iniciales del *Intergroup Exemestane Study* (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.

<b>Efectos adversos y enfermedades</b>	<b>Exemestano (N = 2249)</b>	<b>Tamoxifeno (N = 2279)</b>
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 estadios 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.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono 0800-666-3342 o al correo electrónico: DepartamentoMedico.TEVAAR@tevapharm.com o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

#### **SOBREDOSIFICACION:**

Se han realizado ensayos 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/m<sup>2</sup>. 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.

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

#### **CONSERVACION:**

Conservar en su envase original, a temperatura de entre 15°C y 30°C, protegido de la luz y la humedad.

#### **PRESENTACION:**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 53.393  
IVAX ARGENTINA S.A.  
Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta profesional.

FECHA DE LA ULTIMA REVISION:

[Logo]





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-56443210 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.24 09:39:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.24 09:39:57 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**NOXETOL®**  
**Exemestano 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### **FORMULA:**

**Cada comprimido recubierto de NOXETOL® contiene:**

Exemestano 25 mg

**Excipientes:** crospovidona micronizada, manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polisorbato 80, opadry II 85F 28751 c.s.p.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

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

### **¿QUÉ ES NOXETOL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

NOXETOL® contiene el principio activo Exemestano, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la aromatasa. Estos medicamentos interfieren con una sustancia llamada aromatasa, 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.

NOXETOL® 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.
- Tratar el cáncer de mama avanzado hormono-dependiente en mujeres postmenopáusicas cuando otro tratamiento hormonal diferente no ha sido lo suficientemente eficaz.

### **¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR NOXETOL® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

#### **¿Quiénes no deben tomar NOXETOL®?**

No debe utilizar este medicamento si:

- es alérgico al Exemestano o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la Fórmula).

- usted aún no ha llegado a la menopausia, es decir, si todavía tiene la menstruación.
- está embarazada, cree que pudiera estarlo o está en período de lactancia.

### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar NOXETOL®?**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar NOXETOL®.

- Antes de iniciar el tratamiento con NOXETOL®, su médico podría hacerle un análisis de sangre para asegurarse de que usted ha llegado a la menopausia.
- De forma periódica también se revisarán sus niveles de vitamina D antes de comenzar el tratamiento, ya que éstos pueden ser demasiado bajos en las fases iniciales del cáncer de mama. Se le administrará un suplemento de vitamina D si los niveles son inferiores a los normales.

Informe a su médico si usted:

- tiene algún problema en el hígado o en los riñones
- tiene antecedentes o padece alguna enfermedad que afecte a la resistencia de sus huesos. Su médico podría analizar su densidad ósea antes y durante el tratamiento con Exemestano. Esto se debe a que los 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.

### **¿Puedo tomar NOXETOL® con otros medicamentos?**

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Si no está seguro pregunte a su médico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

Tomar NOXETOL® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- rifampicina (un antibiótico),
- carbamazepina o fenitoína (antiepilépticos utilizados para tratar la epilepsia),
- la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o preparados que la contengan

NOXETOL® no debe administrarse al mismo tiempo que la terapia hormonal sustitutiva (THS).

### **¿CÓMO DEBO TOMAR NOXETOL®?**

Tome NOXETOL® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### **Adultos y pacientes de edad avanzada**

Los comprimidos de NOXETOL® se toman por vía oral después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. Su médico le indicará cómo tomar NOXETOL® y durante cuánto tiempo.

La dosis recomendada es un comprimido de 25 mg al día.

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

#### **Uso en niños**

NOXETOL® no es adecuado para su uso en niños

### **¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvidó tomar un comprimido, tómelo tan pronto como se acuerde. Si está cerca del momento de la siguiente dosis, tómela en el momento habitual.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

Si toma más de la dosis recetada de NOXETOL®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### **¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No tome NOXETOL® si está embarazada o en período de lactancia.

Hable con su médico sobre medidas anticonceptivas si existe alguna posibilidad de quedarse embarazada.

#### **Uso en deportistas**

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER NOXETOL®?**

Al igual que todos los medicamentos, NOXETOL® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede producirse hipersensibilidad, inflamación del hígado (hepatitis) e inflamación de los conductos biliares del hígado, que causa el amarilleamiento de la piel (hepatitis colestática). Los síntomas incluyen sensación de malestar general, náuseas, ictericia (amarilleamiento 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.

En general, Exemestano se tolera bien, y los siguientes efectos adversos observados en pacientes tratadas con Exemestano son principalmente leves o moderados. La mayoría de los efectos adversos están asociados a la reducción de estrógenos (como por ejemplo, los sofocos).

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Dolor de cabeza
- Sofocos
- Mareos

- Sensación de malestar
- Aumento de la sudoración
- Dolor muscular y articular (incluyendo osteoartritis, dolor de espalda, artritis y rigidez articular)
- Cansancio
- Reducción del número de glóbulos blancos.
- Dolor en el abdomen
- Niveles elevados de enzimas hepáticas
- Niveles elevados de descomposición de hemoglobina en la sangre
- Niveles elevados de enzimas sanguíneas en la sangre debido a daños en el hígado
- Dolor

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Pérdida de apetito
- Síndrome del túnel carpiano (una combinación de hormigueo, entumecimiento y dolor que afecta a toda la mano excepto al dedo pequeño) o cosquilleo/hormigueo en la piel
- Dolor de estómago, vómitos (sensación de malestar), estreñimiento, indigestión, diarrea
- Caída de cabello
- Erupción cutánea, urticaria y picazón
- Disminución de la densidad ósea que puede disminuir la resistencia de los huesos (osteoporosis) y producir fracturas en algunos casos (roturas o agrietamiento)
- Hinchazón de manos y pies
- Reducción del número de plaquetas en la sangre
- Debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Hipersensibilidad

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Aparición de pequeñas ampollas en una erupción de la piel
- Adormecimiento
- Inflamación del hígado
- Inflamación de los conductos biliares del hígado que causa el amarilleamiento de la piel

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos en la sangre

También 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).

**Comunicación de efectos adversos**

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

También se pueden comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono del Programa de Apoyo a Paciente, 0800-666-3342 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web



<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR NOXETOL®?

Conservar en su envase original, a temperatura de entre 15°C y 30°C, protegido de la luz y la humedad.

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estas dos últimas presentaciones de uso exclusivamente hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.393.  
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)  
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

---

### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

---

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta profesional.

Fecha de última revisión: .../.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis  
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina  
CUIL 27261238557



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-56443210 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.24 09:40:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.24 09:40:13 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

### **NOXETOL EXEMESTANO Comprimidos recubiertos 25 mg.**

#### **FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Exemestano 25 mg

Excipientes: crospovidona micronizada, manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polisorbato 80, opadry II 85F 28751 c.s.p.

#### **ACCION TERAPEUTICA:**

ATC: L02B G06

Antagonista hormonal. Inhibidor esteroide de la aromatasa.

#### **INDICACIONES:**

Exemestano está indicado en el 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.

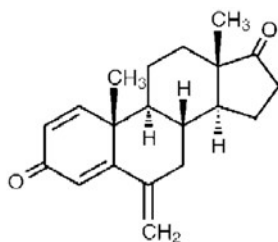
También se encuentra indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de la terapia con antiestrógenos. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativo.

#### **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES:**

##### **Farmacodinamia**

El exemestano es un agente antineoplásico, inhibidor esteroide irreversible de la aromatasa, estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenediona. Químicamente es 6-metilenandrosta-1,4-dieno-3,17-diona, la fórmula molecular es C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> y su fórmula estructural es la siguiente:





En las mujeres postmenopáusicas 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 privación 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 postmenopáusicas. En las mujeres postmenopáusicas 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 postmenopáusicas 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 otras enzimas implicadas en la vía esteroideogénica.

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.

#### **Farmacocinética:**

##### **Absorción:**

Luego de la administración oral, el exemestano es absorbido de forma rápida. 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%. Distribución:

El volumen de distribución del exemestano, no corregido para la biodisponibilidad oral, es aproximadamente 20000 l. La cinética es lineal y la vida media de eliminación terminal es de 24 hs. La unión a proteínas plasmáticas es del 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.

#### **Biotransformación y eliminación**

El exemestano se metaboliza mediante una oxidación del grupo metileno en la posición 6 a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y/o una reducción del grupo 17-ceto por aldo-reductasas 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 medicamento inalterado excretado en orina es del 1% de la dosis. En una semana se eliminó la misma cantidad (40%) de exemestano marcado con <sup>14</sup>C en orina y en heces.

#### **POSOLOGIA - DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:**

El exemestano se administra por vía oral.

La dosis recomendada es un comprimido de 25 mg una vez por día, preferentemente luego 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.

#### **Poblaciones especiales**

##### Edad

No se ha observado que exista una correlación significativa entre la exposición sistémica a exemestano y la edad de los sujetos.

##### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  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 grave, 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.

##### Niños

No está recomendado su uso en niños ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en este grupo etario.

##### Población geriátrica

El uso de exemestano en la población geriátrica no requiere precauciones especiales.

## **Datos preclínicos sobre seguridad**

### Estudios toxicológicos

Los hallazgos en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y perros, como los efectos en los órganos reproductivos y accesorios, fueron generalmente atribuidos a la actividad farmacológica de exemestano. Otros efectos toxicológicos (en hígado, riñón o sistema nervioso central) se observaron solamente en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana, lo que indica la poca relevancia en el uso clínico.

### Mutagenicidad

Exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células V79 de hámster chino, en hepatocitos de ratas ni en las pruebas con micronúcleos de ratón. Aunque exemestano fue clastogénico en linfocitos in vitro no fue clastogénico en dos estudios in vivo.

### Toxicidad sobre la reproducción

Exemestano fue embriotóxico en ratas y conejos con niveles de exposición sistémica similares a los obtenidos en humanos con 25 mg/día. No hubo evidencia de que se produjera teratogenicidad.

### Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas hembra, no se observaron tumores relacionados con el tratamiento. En ratas macho el estudio se finalizó en la semana 92 debido a muerte prematura por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, se observó un incremento de la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos sexos a las dosis intermedia y alta (150 y 450 mg/kg/día). Este hallazgo se considera que está relacionado con la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratones, pero no en ensayos clínicos. También se observó un incremento de la incidencia de adenoma tubular renal en ratones macho a la dosis alta (450 mg/kg/día). Este cambio se considera que es específico de género y especie y se produjo a un nivel de dosis que representa una exposición del orden de 63 veces mayor que la que se produce en humanos a dosis terapéutica. Ninguno de estos efectos observados se considera que es clínicamente relevante para el tratamiento de pacientes con exemestano.

## **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a la droga o a cualquiera de sus excipientes. Mujeres premenopáusicas. Embarazo. Lactancia.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

No debe administrarse a mujeres con un estado premenopáusico endocrino. Siempre que se considere clínicamente apropiado se deberán dosar previamente los niveles de LH, FSH y estradiol.



Exemestano debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Exemestano reduce de manera significativa los niveles de estrógenos, habiéndose observado tras la administración una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y un incremento en el porcentaje de fracturas (ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES). Por ello, en mujeres con osteoporosis o riesgo de padecerla, al comienzo del tratamiento adyuvante con exemestano deberá realizarse una evaluación inicial de la mineralización ósea de acuerdo con las prácticas y directrices clínicas actuales. Las pacientes en un estadio avanzado de la enfermedad deberán someterse a un examen de la densidad mineral ósea en función de cada caso. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorizarse rigurosamente, y deberá instaurarse un tratamiento o profilaxis 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. Debido a la alta prevalencia de déficits graves en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales, deberá considerarse la evaluación periódica de los niveles de 25-hidroxi vitamina D antes de empezar el tratamiento inhibidor de la aromatasas. Las mujeres con déficit de vitamina D deberán recibir un suplemento de esta vitamina.

#### **Uso en deportistas**

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

#### **Interacciones medicamentosas**

Los resultados obtenidos *in vitro* han demostrado que el medicamento se metaboliza a través del citocromo P450 CYP3A4 y de las aldocetorreductasas y que no inhibe ninguno de los principales isoenzimas CYP. En un ensayo clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP3A4 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 CYP3A4, y una dosis única de 25 mg de exemestano, el AUC de exemestano disminuyó en un 54% y la  $C_{máx}$  en un 41%. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta de exemestano con medicamentos 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.

Exemestano debe ser utilizado con precaución con medicamentos que son metabolizados vía CYP3A4 y con estrecho margen terapéutico. No hay experiencia clínica del uso concomitante de exemestano con otros medicamentos antineoplásicos.

Exemestano no debe ser administrado conjuntamente con medicamentos que contienen estrógenos ya que estos pueden anular su acción farmacológica.

#### **Fertilidad, embarazo y Lactancia**



### **Embarazo**

No hay disponibles datos clínicos en embarazadas expuestas a exemestano. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. 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 Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

### **Efectos sobre la habilidad de conducir u operar maquinarias:**

El exemestano tiene influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Con el uso de exemestano 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 estadios 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 privación de estrógenos (p. ej.: sofocos).

Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Muy frecuentes: Leucopenia(\*\*)

Frecuentes: Trombocitopenia(\*\*)

Frecuencia no conocida: Recuento disminuido de linfocitos(\*\*)

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Frecuentes: Anorexia

**Trastornos psiquiátricos:**

Muy frecuentes: Depresión, insomnio

**Trastornos del sistema nervioso:**

Muy frecuentes: Cefalea, mareos

Frecuentes: Síndrome del túnel carpiano, parestesia

Raras: Somnolencia

**Trastornos vasculares:**

Muy frecuentes: Sofocos

**Trastornos gastrointestinales:**

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia

**Trastornos hepatobiliares:**

Muy frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre

Raras: Hepatitis(†), hepatitis colestática(†)

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Muy frecuentes: Aumento de la sudoración

Frecuentes: Alopecia, erupción, urticaria, prurito

Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda(†)

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

Muy frecuentes: Dolor articular y musculoesquelético (\*)

Frecuentes: Fracturas, osteoporosis

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

Muy frecuentes: Dolor, fatiga

Frecuentes: Edema periférico, astenia

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

(\*\*) 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 estadios iniciales.

(†) Frecuencia calculada mediante la regla 3/X.

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 estadios iniciales del *Intergroup Exemestane Study* (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.

<b>Efectos adversos y enfermedades</b>	<b>Exemestano (N = 2249)</b>	<b>Tamoxifeno (N = 2279)</b>
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 estadios 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.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono 0800-666-3342 o al correo electrónico: DepartamentoMedico.TEVAAR@tevapharm.com o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

#### **SOBREDOSIFICACION:**

Se han realizado ensayos 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/m<sup>2</sup>. 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.

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

#### **CONSERVACION:**

Conservar en su envase original, a temperatura de entre 15°C y 30°C, protegido de la luz y la humedad.

#### **PRESENTACION:**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.





Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 53.393  
IVAX ARGENTINA S.A.  
Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta profesional.

FECHA DE LA ULTIMA REVISION:

[Logo]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-56443210 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.24 09:39:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.24 09:39:57 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**NOXETOL®**  
**Exemestano 25 mg**  
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### **FORMULA:**

**Cada comprimido recubierto de NOXETOL® contiene:**

Exemestano 25 mg

**Excipientes:** crospovidona micronizada, manitol, dióxido de silicio coloidal, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polisorbato 80, opadry II 85F 28751 c.s.p.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

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

### **¿QUÉ ES NOXETOL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

NOXETOL® contiene el principio activo Exemestano, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la aromatasa. Estos medicamentos interfieren con una sustancia llamada aromatasa, 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.

NOXETOL® 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.
- Tratar el cáncer de mama avanzado hormono-dependiente en mujeres postmenopáusicas cuando otro tratamiento hormonal diferente no ha sido lo suficientemente eficaz.

### **¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR NOXETOL® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

#### **¿Quiénes no deben tomar NOXETOL®?**

No debe utilizar este medicamento si:

- es alérgico al Exemestano o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la Fórmula).

- usted aún no ha llegado a la menopausia, es decir, si todavía tiene la menstruación.
- está embarazada, cree que pudiera estarlo o está en período de lactancia.

### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar NOXETOL®?**

Consulte a su médico antes de empezar a tomar NOXETOL®.

- Antes de iniciar el tratamiento con NOXETOL®, su médico podría hacerle un análisis de sangre para asegurarse de que usted ha llegado a la menopausia.
- De forma periódica también se revisarán sus niveles de vitamina D antes de comenzar el tratamiento, ya que éstos pueden ser demasiado bajos en las fases iniciales del cáncer de mama. Se le administrará un suplemento de vitamina D si los niveles son inferiores a los normales.

Informe a su médico si usted:

- tiene algún problema en el hígado o en los riñones
- tiene antecedentes o padece alguna enfermedad que afecte a la resistencia de sus huesos. Su médico podría analizar su densidad ósea antes y durante el tratamiento con Exemestano. Esto se debe a que los 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.

### **¿Puedo tomar NOXETOL® con otros medicamentos?**

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Si no está seguro pregunte a su médico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

Tomar NOXETOL® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- rifampicina (un antibiótico),
- carbamazepina o fenitoína (antiepilépticos utilizados para tratar la epilepsia),
- la planta medicinal Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o preparados que la contengan

NOXETOL® no debe administrarse al mismo tiempo que la terapia hormonal sustitutiva (THS).

### **¿CÓMO DEBO TOMAR NOXETOL®?**

Tome NOXETOL® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### **Adultos y pacientes de edad avanzada**

Los comprimidos de NOXETOL® se toman por vía oral después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. Su médico le indicará cómo tomar NOXETOL® y durante cuánto tiempo.

La dosis recomendada es un comprimido de 25 mg al día.

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

#### **Uso en niños**

NOXETOL® no es adecuado para su uso en niños

### **¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si olvidó tomar un comprimido, tómelo tan pronto como se acuerde. Si está cerca del momento de la siguiente dosis, tómela en el momento habitual.

Ante cualquier duda consulte a su médico.

### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

Si toma más de la dosis recetada de NOXETOL®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

### **¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No tome NOXETOL® si está embarazada o en período de lactancia.

Hable con su médico sobre medidas anticonceptivas si existe alguna posibilidad de quedarse embarazada.

#### **Uso en deportistas**

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER NOXETOL®?**

Al igual que todos los medicamentos, NOXETOL® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede producirse hipersensibilidad, inflamación del hígado (hepatitis) e inflamación de los conductos biliares del hígado, que causa el amarilleamiento de la piel (hepatitis colestática). Los síntomas incluyen sensación de malestar general, náuseas, ictericia (amarilleamiento 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.

En general, Exemestano se tolera bien, y los siguientes efectos adversos observados en pacientes tratadas con Exemestano son principalmente leves o moderados. La mayoría de los efectos adversos están asociados a la reducción de estrógenos (como por ejemplo, los sofocos).

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Depresión
- Dificultad para dormir
- Dolor de cabeza
- Sofocos
- Mareos

- Sensación de malestar
- Aumento de la sudoración
- Dolor muscular y articular (incluyendo osteoartritis, dolor de espalda, artritis y rigidez articular)
- Cansancio
- Reducción del número de glóbulos blancos.
- Dolor en el abdomen
- Niveles elevados de enzimas hepáticas
- Niveles elevados de descomposición de hemoglobina en la sangre
- Niveles elevados de enzimas sanguíneas en la sangre debido a daños en el hígado
- Dolor

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Pérdida de apetito
- Síndrome del túnel carpiano (una combinación de hormigueo, entumecimiento y dolor que afecta a toda la mano excepto al dedo pequeño) o cosquilleo/hormigueo en la piel
- Dolor de estómago, vómitos (sensación de malestar), estreñimiento, indigestión, diarrea
- Caída de cabello
- Erupción cutánea, urticaria y picazón
- Disminución de la densidad ósea que puede disminuir la resistencia de los huesos (osteoporosis) y producir fracturas en algunos casos (roturas o agrietamiento)
- Hinchazón de manos y pies
- Reducción del número de plaquetas en la sangre
- Debilidad muscular

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Hipersensibilidad

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Aparición de pequeñas ampollas en una erupción de la piel
- Adormecimiento
- Inflamación del hígado
- Inflamación de los conductos biliares del hígado que causa el amarilleamiento de la piel

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Niveles bajos de ciertos glóbulos blancos en la sangre

También 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).

**Comunicación de efectos adversos**

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

También se pueden comunicar los efectos adversos al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono del Programa de Apoyo a Paciente, 0800-666-3342 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web



<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR NOXETOL®?

Conservar en su envase original, a temperatura de entre 15°C y 30°C, protegido de la luz y la humedad.

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estas dos últimas presentaciones de uso exclusivamente hospitalario.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.393.  
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.  
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)  
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342.

---

### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

---

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta profesional.

Fecha de última revisión: .../.....

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis  
CUIL 20182339483



BIRNIE Débora Marina  
CUIL 27261238557



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-56443210 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.24 09:40:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.24 09:40:13 -03:00