

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Laboratorios Rider Ltda.

Nodutax, ~~Exemestano 25 mg comprimidos recubiertos~~, 25 mg Ref. RF207495/10  
Exemestano

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS  13 MAY 2011 N° Registro: <u>F-18640/11</u> Firma Profesional: <u>[Firma]</u>
--

**COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido contiene:  
 Exemestano 25 mg  
 Excipientes c.s.

Excipientes: Manitol, hipromelosa, crospovidona, polisorbato 80, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidro, carboximetilcelulosa sódica, maltodextrina, glucosa monohidrato, dióxido de titanio, ácido esteárico, óxido de hierro amarillo.

**CLASIFICACION FARMACOLÓGICA Y/O TERAPEUTICA:**

Inhibidor irreversible de la aromatasa esteroidea. Antineoplásico.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**INDICACIONES:**

Adyuvante en el tratamiento de cáncer de mama temprano positivo a receptores de estrógeno en mujeres postmenopáusicas quienes han recibido dos o tres años de tratamiento con Tamoxifeno y se les cambia a Exemestano para completar 5 años consecutivos de terapia adyuvante.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS (POSOLÓGÍA):****Vía oral**

La dosis recomendada de exemestano es de un comprimido de 25 mg una vez al día, preferentemente después de las comidas.

En pacientes con cáncer de mama prematuro, el tratamiento con exemestano debe continuar hasta la finalización de cinco años de terapia **endocrina adyuvante o hasta que aparezca una recurrencia local o distante o un nuevo cáncer de mama contralateral.** ~~adyuvante hormonal continuada secuencial (tamoxifeno seguido de exemestano), o si antes se produce una recidiva tumoral.~~

~~En pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano debe continuar hasta que sea evidente la progresión del tumor.~~

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No se recomienda su uso en niños.

**CONTRAINDICACIONES:**

Exemestano está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquier excipiente de la formulación, en mujeres pre menopáusicas y está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

Exemestano no debe ser administrado en mujeres con estado pre-menopáusico endocrino.

Por lo tanto, siempre que sea clínicamente apropiado, el estado posmenopáusico debe ser determinado por la evaluación de los niveles de LH, FSH y estradiol. Exemestano es un potente agente disminusor estrogénico y reductor de la densidad ósea mineral, e ha sido observado un incremento en la tasa de fracturas siguiendo su administración. Durante el tratamiento adyuvante con Exemestano 25 mg, las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla deben tener formalmente evaluada su densidad mineral ósea por densimetría ósea al iniciar el tratamiento. Aunque no están disponibles adecuados datos para mostrar los efectos de la terapia en el tratamiento de la pérdida mineral ósea causada por exemestano, el tratamiento para la

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Laboratorios Rider Ltda.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

osteoporosis puede ser iniciado en pacientes riesgosos. Pacientes tratados con exemestano deben ser monitoriados cuidadosamente. **Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, la exposición al exemestano es de 2-3 veces más alta, comparada con los voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad del exemestano, no se considera necesario ajustar la dosis.

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

Efectos en la habilidad de conducir u operar maquinaria: Somnolencia, cansancio, astenia y mareos han sido reportados con el uso de este fármaco. Los pacientes deben ser informados de aquello. Si esos eventos ocurren, sus habilidades físicas y/o mentales requeridas para operar maquinaria o conducir un automóvil pueden verse afectadas.

**INTERACCIONES:**

En estudios farmacocinéticos clínicos, la inhibición específica de CYP 3A4 por parte de Ketoconazol no mostró efectos significativos en los parámetros farmacocinéticos de exemestano.

En un estudio de interacción con rifampicina, in potente inductor del CYP450, en dosis de 600 mg diarios y una dosis única de exemestano 25 mg, el AUC de exemestano fue reducido en un 54% y su  $C_{max}$  en un 41%. Ya que la relevancia clínica de ésta interacción no ha sido evaluada, la coadministración de fármacos, tales como rifampicina, anticonvulsivantes (ej., Fenitoina, Carbamazepina) y preparaciones herbarias que contengan hypericum perforatum (hierba de San Juan) de conocida inducción al CYP3A4 pueden reducir la eficacia de exemestano.

Exemestano debe ser utilizado con precaución con drogas que sean metabolizadas vía CYP3A4 y tengan estrecha ventana terapéutica. No hay experiencia clínica del uso concomitante de exemestano con otros fármacos antineoplásicos. Exemestano no debe ser co-administrado con fármacos que contengan estrógenos ya que estos anulan la acción farmacológica.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Exemestano es generalmente bien tolerado a través de estudios clínicos conducidos con exemestano a dosis estándar de 25 mg/día, los efectos adversos usualmente fueron de medios a moderados. La tasa de abandonos debida a efectos adversos fue de 7.4% en pacientes con cáncer de mama prematuro recibiendo tratamiento adyuvante con exemestano seguido de terapia adyuvante inicial de tamoxifeno.

Las reacciones adversas mas comúnmente reportadas fueron sofocos (bochornos; 22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

~~La tasa de abandonos debida a efectos adversos fue de 2.8% en el global de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas mas comúnmente reportadas fueron sofocos (bochornos; 14%) y náuseas (12%).~~

La mayoría de las reacciones adversas pueden ser atribuidas a las consecuencias farmacológicas normales de la deprivación estrogénica (sofocos o bochornos).

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:* dolor de cabeza. *Común:* mareos, síndrome de túnel carpiano.

**Desórdenes vasculares:** *Muy común:* bochornos de calor. **Desórdenes gastrointestinales:** *Muy común:* náuseas. *Común:* dolor abdominal, vómitos, constipación, dispepsia, diarrea. **Desórdenes de la piel y el tejido S.C.:** *Muy común:* sudoración aumentada. *Común:* erupción cutánea, alopecia.

**Desórdenes musculoesqueléticos y óseos:** *Muy común:* dolor articular y musculoesquelético (incluye: artralgia y menos frecuentemente dolor en las extremidades, artrosis,

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Laboratorios Rider Ltda.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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 piernas. ~~En pacientes con cáncer de mama avanzado, se ha observado una disminución ocasional de los linfocitos en aproximadamente el 20% de los pacientes que recibían exemestano, particularmente en las pacientes con linfopenia pre-existente. Sin embargo, los valores medios de linfocitos en estas pacientes no cambiaron significativamente a lo largo del tiempo y no se observó un aumento de las infecciones virales. Raramente, se informó trombocitopenia y leucopenia.~~ En el estudio de cáncer de mama temprano, la frecuencia de los eventos cardíacos isquémicos en las ramas de tratamiento con exemestano y tamoxifeno fueron respectivamente 4.5% y 4.2%. No se observó una diferencia significativa entre cada evento cardiovascular en particular, incluyendo hipertensión (9.9% versus 8.4%), infarto de miocardio (0.6% versus 0.2%) e insuficiencia cardíaca (1.1% versus 0.7%). En el estudio de cáncer de mama temprano, se observó úlcera gástrica con una frecuencia ligeramente mayor en la rama exemestano, en comparación con tamoxifeno (0.7% versus < 0.1%). La mayoría de los pacientes con exemestano, que presentaron úlcera gástrica, recibía tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o presentaba antecedentes previos. Se han observado elevaciones en los parámetros de valoración del funcionamiento hepático, incluyendo enzimas hepáticas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

**SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS (SOBREDOSIS):**

Ensayos clínicos han sido guiados con exemestano 25 mg dando hasta 800 mg en una dosis unitaria a mujeres saludables voluntarias u sobre 600 mg diarios a mujeres post menopáusicas con cáncer de mamas avanzado; esas dosis fueron bien toleradas. No se conoce una dosis unitaria de Exemestano 25 mg que puede resultar in síntomas de amenaza a la vida. En ratas y perros, dosis letales eran observadas luego de dosis unitarias orales equivalentes respectivamente a 2000 y 4000 veces la dosis humana recomendada sobre la base de mg/m<sup>2</sup>. No hay antídoto específico para la sobredosis el tratamiento debe ser sólo sintomático. Generalmente es indicado soporte vital, incluyendo monitoreo de los signos vitales y observación cercana del paciente.

**DATOS DE SEGURIDAD PRE CLÍNICOS:**

**Estudios toxicológicos:** Hallazgos en dosis repetidas en estudios toxicológicos en ratas y perros fueron generalmente atribuibles a una actividad farmacológica del exemestano, tales como efectos en los órganos reproductivos y accesorios. Otros efectos tóxicos (sobre el hígado, riñón o el sistema nervioso central) fueron observados sólo a exposiciones consideradas suficientemente excediendo la máxima exposición humana indicando una pequeña relevancia para uso clínico.

**Mutagenicidad:** Exemestano no fue genotóxico en bacterias (test de amest), en células V79 de hámster chino, en hepatocitos de rata o en valoraciones de micronúcleos en ratón. Aunque exemestano fue clastogénico en linfocitos in vitro, no fue clastogénico en 2 estudios in vivo.

**Toxicología reproductiva:** Exemestano fue embriotóxico en ratas y conejos a niveles de exposición sistémica similares a aquellos obtenidos en humanos a 25 mg/día. No hay evidencia de teratogenicidad.

**Carcinogenicidad:** En un estudio de dos años en ratas hembras, no fueron observados tumores atribuibles al tratamiento. En ratas macho el estudio termino en la semana 92, debido a una temprana muerte por nefropatía crónica. En un estudio de dos años en ratones, un incremento en la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos géneros se observó en dosis intermedias y altas (150 y 450 mg/kg/día). Estos hallazgos son considerados como relacionados a la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratón pero no en estudios clínicos. Un aumento en la incidencia de adenomas tubulares renales fue observado en ratones macho a altas dosis (450 mg/kg/día). Este cambio es considerado especie y género específico y ocurrió a dosis las cuales representan una exposición 63 veces mayor que la ocurrida a dosis terapéuticas

**Ref.: RF207495/10**

**Reg. ISP N° F-18640/11**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**Laboratorios Rider Ltda.**

humanas. Ninguno de esos efectos observados es considerado de relevancia clínica para el tratamiento de pacientes con exemestano.

**PRESENTACIÓN:**

**Venta Público:** Envase conteniendo xx comprimidos.

**Muestra Médica:** Envase conteniendo xx comprimidos.

**Clínicos:** Envase conteniendo xx comprimidos.

Importado, y distribuido por  
Laboratorios Rider Ltda.  
Placer 1348 Fono: 4990800  
Santiago - Chile

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**