



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EXEMESTANO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de hormonas y agentes relacionados. Inhibidores de la aromatasa.

Código ATC: L02BG06.

3.1. Farmacodinamia

Exemestano es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa, relacionado estructuralmente con el sustrato natural androstenodiona.

En mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente a partir de la conversión de andrógenos a estrógenos a través de la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógenos a través de la inhibición de la aromatasa constituye un tratamiento eficaz y selectivo para el cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres postmenopáusicas.

Exemestano no posee actividad progestogénica o estrogénica. Se ha observado una ligera actividad androgénica, probablemente debido al derivado 17-hidro, principalmente a dosis altas. En ensayos a dosis múltiples diarias, exemestano no ejerció efectos detectables sobre la síntesis suprarrenal de cortisol o aldosterona, determinada antes o después de la exposición a ACTH, lo que demuestra su selectividad respecto a otras enzimas implicadas en la vía esteroideogénica.

Por lo tanto, no se requiere sustitución con glucocorticoides o mineralocorticoides. Se ha observado un ligero incremento no dependiente de dosis en los niveles séricos de LH y FSH incluso a dosis bajas: no obstante, es un efecto que cabe esperar para la clase farmacológica, y probablemente sea el resultado de autorregulación a nivel pituitario debido a la reducción de los niveles de estrógenos que estimulan la secreción hipofisaria de gonadotropinas también en mujeres postmenopáusicas.

3.2. Farmacocinética

Absorción

El exemestano se absorbe rápidamente después de la administración oral. La fracción de la dosis absorbida del tubo digestivo es elevada. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta en seres humanos, aunque se prevé que esté limitada por un efecto de primer paso extenso. Un efecto similar produjo una biodisponibilidad absoluta en ratas y perros del 5%. Después de una dosis única de 25 mg, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 18 ng/mL al cabo de 2 horas. La ingesta junto con alimentos incrementa la biodisponibilidad en un 40%.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Distribución

El volumen de distribución de exemestano, no corregido respecto a la biodisponibilidad oral, es de unos 20000 L. La cinética es lineal y la vida media de eliminación terminal es de 24 h. La unión a proteínas plasmáticas es del 90% y es independiente de la concentración. Exemestano y sus metabolitos no se unen a los eritrocitos. No se acumula de forma inesperada después de la administración repetida.

Metabolismo

Se metaboliza por oxidación de la fracción metileno en la posición 6 por parte de la isoenzima CYP 3A4 o por reducción del grupo 17-ceto por la aldocetorreductasa seguida de conjugación. El aclaramiento de exemestano es de unos 500 L/h, sin corrección respecto a la biodisponibilidad oral.

Los metabolitos son inactivos o la inhibición de aromatasas es inferior a la del compuesto inicial.

Eliminación

La cantidad inalterada eliminada en orina es del 1% de la dosis. En orina y heces se eliminaron cantidades equivalentes (40%) de exemestano marcado con ¹⁴C en una semana.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células de hámster chino V79, en hepatocitos de rata o en la prueba de micronúcleos de ratón. Aunque fue clastogénico en linfocitos in vitro, no fue clastogénico en dos estudios in vivo.

Exemestano fue embriotóxico en ratas y conejos a niveles de exposición sistémica similares a los obtenidos en seres humanos a 25 mg/día. No se observaron indicios de teratogenia.

En un estudio de carcinogenia de dos años en ratas hembra, no se observaron tumores relacionados con el tratamiento. En rata macho se puso fin al estudio en la semana 92, debido a muerte precoz por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogenia de dos años realizado 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). Se considera que este dato está relacionado con la inducción de enzimas microsómicas un efecto que se observa en ratones pero no en estudios clínicos. También se constató un incremento de la incidencia de adenomas tubulares renales en ratones macho a la dosis alta (450 mg/kg/día). Se considera que este cambio es específico para la especie y el género y se produjo a una dosis que representa una exposición 63 veces mayor que la que tiene lugar a la dosis terapéutica humana. No se considera que ninguno de estos efectos tenga relevancia clínica para el tratamiento de pacientes con exemestano.

4. INDICACIONES

Tratamiento hormonal de segunda línea de cáncer avanzado de mama en mujeres post-menopáusicas.

Tratamiento adyuvante en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama temprano y positivo a receptores de estrógenos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Tratamiento de cáncer avanzado de mama, en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de la terapia con tamoxifeno.

No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativo.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

25 mg/día, prolongándola durante 5 años o hasta que se produzca la recidiva tumoral, en el caso de que esta ocurra antes.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Su uso en niños no está recomendado.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

La dosis recomendada de exemestano es un comprimido de 25 mg administrado una vez al día después de una comida.

En pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, el tratamiento con exemestano debe continuar hasta la finalización de un período de cinco años de tratamiento hormonal adyuvante secuencial combinado (tamoxifeno seguido de exemestano), o antes si se produce una recidiva del tumor.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Leucopenia

Raras: Trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Recuento de linfocitos disminuido.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia: Reacción, reacción.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Insomnio, dolor de cabeza.

Frecuentes: Depresión, mareo, síndrome del túnel carpiano, parestesia.

Poco frecuentes: Somnolencia.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Sofocos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Nauseas.

Frecuentes: Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, dispepsia, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Hepatitis, hepatitis colestática, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina, aumento de la fosfatasa alcalina.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético y articular. Incluye: artralgia, y con menor frecuencia dolor en las extremidades, artrosis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez articular.

Frecuentes: Osteoporosis, fracturas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga.

Frecuentes: Dolor, edema periférico.

Poco frecuentes: Astenia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los datos obtenidos in vitro muestran que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y las aldocetorreductasas y no inhibe ninguna de las principales isoenzimas CYP.

En un estudio clínico farmacocinético, la inhibición específica de CYP 3A4 por parte de ketoconazol no reveló efectos significativos sobre la farmacocinética de exemestano.

En un estudio de interacción con rifampicina, un potente inductor de CYP450, a una dosis de 600 mg al día y una dosis única de exemestano de 25 mg, el AUC de exemestano se redujo en un 54% y la $C_{máx}$ en un 41%. La relevancia clínica de esta interacción no se ha evaluado, por lo tanto, la administración simultánea de fármacos inductores conocidos de CYP3A4, tales como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y fitofármacos que contienen hipérico (Hierba de San Juan), puede reducir la eficacia de exemestano.

Exemestano debe utilizarse con precaución con fármacos metabolizados a través de CYP3A4 y que poseen un margen terapéutico estrecho.

No se dispone de experiencia clínica con el uso concomitante de exemestano con otros fármacos antineoplásicos.

Exemestano no debe administrarse simultáneamente con medicamentos que contengan estrógenos, ya que anularían su acción farmacológica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Mujeres pre menopáusicas o en pacientes recibiendo reemplazo hormonal.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Realizar controles periódicos del funcionalismo hepático y renal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Exemestán es un potente fármaco reductor de las concentraciones de estrógenos, y se ha observado una reducción de la densidad mineral ósea y un aumento de la tasa de fracturas tras su administración. Durante el tratamiento adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis o con riesgo de osteoporosis deben tener una evaluación de su salud mineral ósea al inicio del tratamiento, basada en las directrices y prácticas clínicas actuales. Aunque no existen datos adecuados que muestren los efectos sobre el tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea debida a exemestano, las pacientes tratadas con exemestano deben ser estrechamente monitorizadas y debe prescribirse tratamiento, o prevención, para la osteoporosis en pacientes de riesgo.

Se debe considerar la evaluación rutinaria de los niveles de 25-hidroxi vitamina D antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa, debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina D en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales. Las mujeres con déficit de vitamina D deben recibir suplemento de vitamina D.

Durante el tratamiento se deben realizar pruebas de parámetros hematológicos, EKG y función ventricular izquierda.

8.2. Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a exemestano en embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Por lo tanto, exemestano está contraindicado en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

8.3. Lactancia

Se desconoce si exemestano se excreta en la leche materna. Exemestano no debe utilizarse durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Mujeres pre menopáusicas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Se han realizado ensayos clínicos con exemestano administrado en dosis únicas de hasta 800 mg en voluntarias sanas y en dosis de hasta 600 mg al día en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. Se desconoce la dosis única de exemestano que podría provocar síntomas potencialmente mortales. En ratas y perros, se observó mortalidad después de dosis orales únicas equivalentes a 2.000 y 4.000 veces, respectivamente, la dosis recomendada en seres humanos sobre la base de mg/m².

10.2. Tratamiento





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No existe un antídoto específico para la sobredosis.
El tratamiento es sintomático.
Cuidados de soporte generales.
Monitorización frecuente de los signos vitales.
Observación estrecha de la paciente.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre 2022

