

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

INSTRUCȚIUNE PENTRU ADMINISTRARE

EXEDROL

comprimate

Numărul certificatului de înregistrare în Republica Moldova:

nr. 18923 din 28.02.2013

DENUMIREA COMERCIALĂ

Exedrol

DCI-ul substanței active

Exemestanum

COMPOZIȚIA PREPARATULUI

1 comprimat conține:

substanța activă: exemestan 25 mg;

excipienți: stearat de magneziu, Kollidon CL (crospovidonă), colorant FD&C Blue nr. 1, Ludipress® (lactoză, polividonă, crospovidonă).

FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

DESCRIEREA PREPARATULUI

Comprimate de culoare albastră, de formă pătrată, suprafața, superioară și inferioară plată, muchii teșite, cu o linie de divizare pe una din fețe și incrustație „BP”, pe cealaltă parte cu inscripția „25”, suprafața laterală cu margini rotunjite. Se admite o marmoritate pe suprafața comprimatelor.

GRUPA FARMACOTERAPEUTICĂ și codul ATC

Antagonist hormonal. Inhibitor enzimatic.Cod ATC: L02B G06.

PROPRIETĂȚILE FARMACOLOGICE

Proprietăți farmacodinamice

Exemestanul este un inhibitor steroidian ireversibil al aromatazei, înrudit structural cu substratul natural, androstendiona. La femeile în postmenopauză, estrogenii sunt produși în principal în țesuturile periferice prin conversia androgenilor în estrogeni sub acțiunea aromatazei. Privarea de estrogeni prin inhibarea aromatazei reprezintă un tratament eficace și selectiv al neoplasmului mamar hormono-dependent la femeile în postmenopauză. La femeile în postmenopauză, exemestanul administrat oral a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice de estrogen începând de la o doză de 5 mg, cu o supresie maximă (> 90%) la o doză de 10-25 mg. La pacientele cu neoplasm mamar aflate în postmenopauză, tratate cu o doză zilnică de 25 mg, efectul aromatazei la nivelul întregului organism a fost redus cu 98%.

Exemestanul nu prezintă activitate progestogenică sau estrogenică. În special la doze mari a fost observată o activitate androgenică slabă, datorată probabil 17-hidro derivatului. În cadrul studiilor clinice efectuate cu doze repetate zilnice, exemestanul nu a prezentat efecte decelabile asupra biosintezei de cortizol sau aldosteron a glandelor suprarenale, măsurată înainte sau după testul de provocare cu ACTH, demonstrând astfel selectivitatea sa față de alte enzime implicate în sinteza hormonilor steroizi. Ca urmare, nu sunt necesare terapii de substituție cu glucocorticoizi sau mineralocorticoizi. A fost observată o creștere ușoară, independentă de doză, a concentrațiilor serice de LH și FSH chiar și la doze mici: acest efect este, totuși, previzibil pentru această clasă de medicamente și este, probabil, rezultatul feedback-ului la nivel hipofizar ca urmare a scăderii concentrației estrogen care stimulează secreția hipofizară de gonadotropine și la femeile în postmenopauză.

Tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar incipient

Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de exemestan comprimate, medicamentul este absorbit rapid. Cantitatea de medicament absorbit la nivelul tractul gastrointestinal după administrarea dozei este mare. Biodisponibilitatea absolută la om nu este cunoscută, deși se anticipează să fie limitată de metabolizarea în cantitate mare la primul pasaj hepatic. După administrarea unei doze unice de 25 mg, concentrația plasmatică maximă de 18 ng/ml este atinsă după 2 ore de la administrare. Administrarea concomitentă cu alimente crește biodisponibilitatea cu 40%.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatic este de 90% și nu este dependentă de concentrație. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 24 de ore. Exemestanul și metaboliiți săi nu se leagă de hematii.

Metabolizare și excreție

Exemestanul este metabolizat prin oxidarea grupării metilen din poziția 6 de către izoenzima CYP 3A4 și/sau reducerea grupării 17-ceto de către aldocetoreductază urmată de conjugare. Clearance-ul exemestanului este de aproximativ 500 l/oră, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală. Metaboliții sunt inactivi sau inhibarea aromatazei este mai mică decât în cazul medicamentului nemetabolizat. Cantitatea de medicament excretat nemodificat în urină este mai mică de 1% din doza administrată. În urină și materiile fecale s-au eliminat, în decurs de o săptămână, proporții aproximativ egale (40%) de exemestan marcat radioactiv cu 14°C.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta

Nu au fost observate corelații semnificative între expunerea sistemică la exemestan și vârsta subiecților.

Insuficiența renală

La pacientele cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min), expunerea sistemică la exemestan a fost de două ori mai mare comparativ cu vultarele sănătoase. Datorită profilului de siguranță al exemestanului, nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiența hepatică

La pacientele cu insuficiență hepatică moderată sau severă, expunerea la exemestan a fost de 2-3 ori mai mare comparativ cu vultarele sănătoase. Datorită profilului de siguranță al exemestanului, nu este necesară ajustarea dozei.

INDICAȚII TERAPEUTICE

Exemestan este indicat în tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar invaziv în stadiu incipient, cu receptori estrogenici prezenți, la femei în postmenopauză, după 2-3 ani de tratament adjuvant inițial cu tamoxifen. Exemestan este indicat în tratamentul neoplasmului mamar avansat, la femeile în postmenopauză fiziologică sau indusă, la care afecțiunea a progresat ca urmare a tratamentului antiestrogenic.

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doza recomandată de exemestan este de un comprimat (25 mg) administrat o dată pe zi, după masă.

La pacientele cu neoplasm mamar incipient, tratamentul cu exemestan trebuie să continue până la completarea a 5 ani de tratament hormonal secvențial combinat adjuvant (tamoxifen urmat de exemestan), sau mai devreme dacă apare recidiva tumorii.

La pacientele cu neoplasm mamar avansat, tratamentul cu exemestan trebuie continuat până când progresia tumorii este diagnosticată.

REAȚII ADVERSE

Exemestanul a fost, în general, bine tolerat în toate studiile clinice efectuate cu exemestan în doză standard de 25 mg/zi, iar reacțiile adverse au fost, în general, ușoare până la moderate.

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente

(≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice: Rare-trombocitopenie, leucopenia.

Tulburări metabolice și de nutriție Frecvente: anorexie.

Tuburări psihice: Foarte frecvente-insomnie, Frecvente-Depresie.

Tulburări ale sistemului nervos: Faorte frecvente- cefalee, Mai puțin frecvente- somnolență.

Tulburări vasculare: Foarte frecvente-bufeuri.

Tulburări gastro-intestinale: Foarte frecvente-grețuri, Frecvente-dureri abdomonale, vărsături, constipații, dispepsie, diaree, ulcer gastric.

Tulburări hepato-biliare: Mai puțin frecvente-creșterea funcției hepatice, creșterea enzimilor, bilirubinei, fosfatazei alcaline, hepatite.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: Foarte frecvente-hipersudorație, Frecvente-erupții cutanate tranzitorii, alopecie.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului osos: Foarte frecvente-dureri articulare și musculare, Frecvente-osteoporoză, fracturi.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: Foarte frecvente-fatigabilitate, Mai puțin frecvente-astenie.

CONTRAINDICAȚII

Exemestanul este contraindicat la paciente:

- cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la femeile aflate în premenopauză și gravide sau femeile care alăptează.

SUPRADOZAJ

Studiile clinice au fost efectuate cu doze unice de până la 800 mg exemestan la voluntari sănătoși de sex feminin și doze de până la 600 mg pe zi la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu este cunoscută doza unică de exemestan care poate determina apariția de simptome care să pună viața în pericol. La șobolani și câini, letalitatea a fost observată după o doză orală unică echivalentă cu de 2000 respectiv de 4000 de ori doza recomandată la om exprimată în mg/m2. Nu există un antidot specific în caz de supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic. Se recomandă măsuri suportive generale, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientei.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE DE UTILIZARE

Exemestanul nu trebuie administrat la femeile aflate în premenopauză. De aceea, atunci când este necesar din punct de vedere clinic, statusul de postmenopauză trebuie confirmat prin evaluarea concentrațiilor plasmatice de LH, FSH și estradiol.

Exemestanul trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală sau hepatică.

Exemestanul este un medicament puternic care scade concentrația de estrogeni; a fost observată scăderea densității minerale osoase și creșterea incidenței fracturilor ca urmare a administrării de exemestan. În timpul tratamentului adjuvant cu exemestan, la femeile cu osteoporoză sau cu risc de osteoporoză trebuie determinată densitatea minerală osoasă prin utilizarea DEXA (osteodensitometrie cu raze X) la începutul tratamentului. Deși nu sunt disponibile date adecvate care să demonstreze efectele tratamentului scăderii densității minerale osoase ca urmare a tratamentului cu exemestan, tratamentul osteoporozei trebuie inițiat la pacientele cu factori de risc. Pacientele tratate cu exemestan trebuie monitorizate atent. Comprimatele Exedrol conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sarcina și alaptare

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la expunerea gravidelor la exemestan. Studiile efectuate la animale au demonstrat efecte toxice asupra reproducerii. Ca urmare, exemestanul este contraindicat la gravide.

Nu se cunoaște dacă exemestanul se excretă în laptele uman. Exemestan nu trebuie administrat la femeile care alăptează femei aflate în perimenopauză sau la vârsta fertilă.

Medicul curant trebuie să discute necesitatea utilizării unor metode contraceptive adecvate la femeile care pot rămâne gravide, incluzând femeile aflate în perimenopauză sau care au intrat recent în postmenopauză, până când statusul lor în ceea ce privește postmenopauza este stabilit complet.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La utilizarea medicamentului au fost raportate moleșeală, somnolență, astenie și amețeli. Pacientele trebuie atenționate că, dacă apar aceste reacții adverse, capacitatea fizică și/sau intelectuală de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE, ALTE TIPURI DE INTERACȚIUNI

Studiile in vitro au arătat că medicamentul este metabolizat pe calea izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450 și aldocetoreductazelor și nu inhibă nicio izoenzimă CYP importantă. În cadrul unui studiu clinic farmacocinetic, inhibarea specifică a CYP 3A4 de către ketoconazol nu a determinat efecte semnificative asupra profilului farmacocinetic al exemestanului.

În cadrul unui studiu privind interacțiunile cu rifampicina, un inductor puternic al CYP450, în urma administrării de doze de 600 mg rifampicină pe zi și a unei doze unice de exemestan de 25 mg, ASC a exemestanului a fost scăzut cu 54%, iar Cmax cu 41%. Deoarece relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost evaluată, administrarea concomitentă de medicamente cum sunt rifampicina, anticonvulsivante (de exemplu fenitoina și carbamazepina) și preparate pe bază de plante care conțin Hypericum perforatum (sunătoare), cunoscuți inductori ai CYP 3A4, poate să scadă eficacitatea exemestanului.

Exemestanul trebuie utilizat cu prudență în asociere cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP 3A4 și au un indice terapeutic îngust. Nu există experiență clinică privind utilizarea concomitentă de exemestan și alte medicamente antineoplazice.

Exemestanul nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente care conțin estrogeni deoarece acestea anulează acțiunea sa farmacologică a exemestanului.

PREZENTARE, AMBALAJ

Comprimate 25 mg. Câte 20 comprimate în blister, câte 3 blistere împreună cu instrucțiunea pentru administrare se plasează în cutie de carton.

PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela.

A se păstra în ambalaj original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

TERMEN DE VALABILITATE

3 ani. A nu se utiliza după data de expirare indicată pe ambalaj!

STATUTUL LEGAL

Se eliberează cu prescripție medicală.

DATA ULTIMEI VERIFICĂRI A TEXTULUI

Noiembrie 2012.

NUMELE ȘI ADRESA PRODUCĂTORULUI

SC Balkan Pharmaceuticals SRL

str. N. Grădescu, 4, mun. Chișinău, Republica Moldova

La apariția oricărei reacții adverse informați secția de farmacovigilență a Agenției Medicamentului (tel. 73-70-02).