

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exemestano Desgen 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 25mg de exemestano

#### Descripción general

.

#### Composición cualitativa y cuantitativa

##### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 0,4 mg de glucosa (monohidrato), glicolato sódico de almidón de patata (tipo A).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos amarillos, biconvexos, redondos (tamaño aproximado 6 mm), marcados en una cara con “E9MT” y en la otra cara “25”.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Exemestano está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado posmenopáusico 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.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

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

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal no requieren un ajuste de la dosis (ver sección 5.2)

#### *Población pediátrica*

Su uso en población pediátrica no está recomendado

#### Posología

### **4.3. Contraindicaciones**

Exemestano desgen comprimidos está contraindicado en:

- mujeres premenopáusicas
- mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Exemestano no debe ser administrado a mujeres con un estado premenopáusico endocrino. Por tanto, cuando sea clínicamente adecuado, el estado postmenopáusico debe ser valorado mediante una determinación de los niveles de LH, FSH y de estradiol.

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

Los pacientes con malaabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

Exemestano reduce de manera significativa los niveles de estrógenos, habiéndose observado tras la administración una reducción de la densidad mineral ósea y un incremento en el porcentaje de fracturas (ver sección 5.1). Por ello, en mujeres con osteoporosis o riesgo de padecerla y al inicio del tratamiento adyuvante con Exemestano desgen deberá realizarse una evaluación del estado mineral de los huesos en base a las recomendaciones y prácticas clínicas actuales. Se debe evaluar individualmente la densidad mineral ósea (DMO) en las pacientes con la enfermedad avanzada. . Deberá instaurarse un tratamiento 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 desgen. Los pacientes en tratamiento con Exemestano desgen deberán monitorizarse rigurosamente.

Deberá considerarse la evaluación rutinaria de los niveles de 25 hidroxil vitamina D antes del inicio del tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, debido a la alta prevalencia de grave deficiencia en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales. Las mujeres con deficiencia en vitamina D deben recibir un suplemento de vitamina D.

## Población pediátrica

Su uso en población pediátrica y adolescentes no está recomendado.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los resultados obtenidos *in vitro* han demostrado que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y de las aldocetorreductasas (ver sección 5.2) y que no inhibe ninguno de los principales isoenzimas CYP. En un ensayo clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP 3A4 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 CYP450, y una dosis única de 25 mg de exemestano, el AUC de exemestano disminuyó en un 54% y la C<sub>máx</sub> en un 41%. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta de exemestano con fármacos inductores conocidos del CYP3A4, tales como rifampicina, antiepilépticos (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 fármacos que son metabolizados vía CYP3A4 y con estrecho margen terapéutico. No hay experiencia clínica del uso concomitante de exemestano con otros fármacos anticancerígenos.

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

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay disponibles datos clínicos en embarazadas expuestas a exemestano. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). El riesgo en humanos es desconocido. 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.

#### Fertilidad

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 secciones 4.3 y 4.4).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Con el uso de este fármaco 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.

#### 4.8. 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 (ej.: sofocos).

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencias.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Tabla 1:

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</u>	
Muy frecuentes:	Leucopenia( **)
Frecuentes:	Trombocitopenia( **)
Frecuencia no conocida:	Recuento disminuido de linfocitos( **)
<u>Trastornos del sistema inmunológico:</u>	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</u>	
Frecuentes:	Anorexia
<u>Trastornos psiquiátricos:</u>	
Muy frecuentes:	Depresión, insomnio
<u>Trastornos del sistema nervioso:</u>	
Muy frecuentes:	Cefalea, mareos
Frecuentes:	Síndrome del túnel carpiano, parestesia
Raras:	Somnolencia
<u>Trastornos vasculares</u>	
Muy frecuentes:	Sofocos
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Muy frecuentes:	Dolor abdominal, náuseas
Frecuentes:	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia
<u>Trastornos hepatobiliares:</u>	
Muy frecuentes:	Enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre
Raras:	Hepatitis, hepatitis colestática
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</u>	
Muy frecuentes:	Aumento de la sudoración
Frecuentes:	Alopecia, erupción, urticaria, prurito
Raras:	Pustulosis exantemática generalizada aguda(†)

<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</u>	
Muy frecuentes:	Dolor articular y musculoesquelético (*)
Frecuentes:	Fracturas, osteoporosis
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</u>	
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 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 (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 cardíacos 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 reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 4.9. Sobredosis

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. En caso de una sobredosis, los efectos serán consistentes con los efectos adversos conocidos para exemestano (ver sección 4.8).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas hormonales y agentes relacionados; inhibidores enzimáticos

Código ATC: L02BG06

#### Mecanismo de acción

Exemestano es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasas estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenodiona. En las mujeres posmenopáusicas la principal fuente de estrógenos se obtiene a través de la transformación de los andrógenos en estrógenos mediante la enzima aromatasas en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasas supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres

posmenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas 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 posmenopáusicas 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 otros enzimas implicados 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.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadíos iniciales

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (IES) en 4724 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama y receptor estrogénico positivo o desconocido que habían permanecido sin enfermedad después de recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 2 o 3 años, fueron aleatorizadas a recibir de 2 a 3 años exemestano (25 mg/día) o tamoxifeno (20 o 30 mg/día) hasta completar un total de 5 años de terapia hormonal.

#### Mediana de seguimiento de 52 meses en el IES

Después de una mediana de duración del tratamiento de unos 30 meses y una mediana de seguimiento de unos 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad {disease-free survival - DFS} frente a la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que durante el periodo de estudio, exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama un 24% en comparación con tamoxifeno (razón de riesgos o hazard ratio 0,76;  $p=0,00015$ ). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la DFS fue claro con independencia del estado ganglionar o de haber recibido o no quimioterapia previa.

Exemestano también produjo una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama contralateral (razón de riesgos o hazard ratio 0,57;  $p=0,04158$ ).

En el total de la población del estudio se observó una tendencia a mejorar la supervivencia global con exemestano (222 muertes) al compararlo con tamoxifeno (262 muertes) con una razón de riesgo o hazard ratio de 0,85 (test de log-rank:  $p=0,07362$ ), lo que supone una reducción del riesgo de muerte del 15% a favor de exemestano. Se observó una reducción del riesgo de muerte estadísticamente significativa del 23% (razón de riesgo o hazard ratio de supervivencia global de 0,77; test Chi cuadrado de Wald:  $p=0,0069$ ) con exemestano en comparación con tamoxifeno cuando se ajustan los factores de pronóstico previamente especificados (por ejemplo, situación del receptor de estrógenos, estado ganglionar, quimioterapia previa, uso de terapia hormonal sustitutiva y uso de bisfosfonatos).

Variable población	Exemestano Eventos /N (%)	Tamoxifeno Eventos /N (%)	Tasa de riesgo (95% CI)	Valor p*
<b>Supervivencia libre de enfermedad <sup>a</sup></b>				
Todos los pacientes	<b>354</b> /2352 (15,1%)	<b>453</b> /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Pacientes ER	<b>289</b> /2023 (14,3%)	<b>370</b> /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
<b>Cáncer de mama contralateral</b>				
Todos los pacientes	<b>20</b> /2352 (0,9%)	<b>35</b> /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Pacientes ER	<b>18</b> /2023 (0,9%)	<b>33</b> /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
<b>Supervivencia libre de cáncer de mama <sup>b</sup></b>				
Todos los pacientes	<b>289</b> /2352(12,3%)	<b>373</b> /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Pacientes ER	<b>232</b> /2023 (11,5%)	<b>305</b> /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
<b>Supervivencia libre de recurrencias a distancia <sup>c</sup></b>				
Todos los pacientes	<b>248</b> /2352 (10,5%)	<b>297</b> /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Pacientes ER	<b>194</b> /2023 (9,6%)	<b>242</b> /2021(12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
<b>Supervivencia global <sup>d</sup></b>				
Todos los pacientes	<b>222</b> /2352 (9,4%)	<b>262</b> /2372(11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Pacientes ER	<b>178</b> /2023 (8,8%)	<b>211</b> /2021(10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

Se resumen en la tabla los principales resultados de eficacia a 52 meses en el total de pacientes (población por intención de tratar) y en pacientes con receptor estrogénico positivo

\*Test de Long-rank; Pacientes ER+ = pacientes con receptor estrogénico positivo.

<sup>a</sup> Supervivencia libre de enfermedad se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.

<sup>b</sup> Supervivencia libre de cáncer de mama se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cáncer de mama.

<sup>c</sup> Supervivencia libre de recurrencia a distancia se define como el primer caso de recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama.

<sup>d</sup> Supervivencia global se define como la incidencia de muerte por cualquier causa.

En el análisis adicional para el subgrupo de pacientes con receptor estrogénico positivo o desconocido, la razón de riesgo o hazard ratio de supervivencia global sin ajustar fue de 0,83 (test de log-rank: p= 0,04250), lo que representa una reducción clínica y estadísticamente significativa del 17% en el riesgo de muerte. Los resultados de el IES subestudio óseo demostraron que las mujeres tratadas con exemestano tras 2 o 3 años de tratamiento con tamoxifeno presentan una moderada reducción en la densidad mineral ósea. En el total de las pacientes incluidas en el estudio, el tratamiento puso de manifiesto que la incidencia de fracturas evaluadas durante los 30 meses del período de tratamiento, fue mayor en las pacientes tratadas con exemestano en comparación con las tratadas con Tamoxifeno (4,5% y 3,3% respectivamente, p=0,038). Los resultados desde el IES subestudio de endometrio indican que después de 2 años de tratamiento se produjo una mediana de reducción del grosor endometrial del 33% en las pacientes tratadas con



exemestano en comparación con las pacientes tratadas con tamoxifeno, en las que no hubo ninguna variación notable. El engrosamiento endometrial, observado al comienzo del tratamiento del estudio, volvió a niveles normales (< 5mm) en el 54% de las pacientes tratadas con exemestano.

#### Mediana de seguimiento de 87 meses en el IES

Después de una mediana de duración del tratamiento de unos 30 meses y una mediana de seguimiento de unos 87 meses, los resultados mostraron que el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la DFS frente a la continuación del tratamiento con tamoxifeno. Los resultados mostraron que en el periodo de estudio observado, Aromasil redujo de forma significativa el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 16% en comparación con tamoxifeno (cociente de riesgo (*HR*) 0,84;  $p = 0,002$ ).

En general, el efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la DFS se puso de manifiesto, con independencia del estado ganglionar o de haber recibido o no quimioterapia o terapia hormonal previa. En unos pocos subgrupos, con tamaños de muestra pequeños, no se mantuvo la significación estadística. Estos subgrupos mostraron una tendencia a favor de exemestano en pacientes con más de 9 ganglios positivos, o con quimioterapia CMF previa. Se observó una tendencia que no fue estadísticamente significativa a favor de tamoxifeno en pacientes con un estado ganglionar desconocido, pacientes con otra quimioterapia previa, así como en pacientes con terapia hormonal previa o bien desconocida o inexistente. Además, exemestano también prolongó de manera significativa la supervivencia libre de cáncer de mama (cociente de riesgo (*HR*) 0,82;  $p = 0,00263$ ), y la supervivencia libre de recurrencia (cociente de riesgo (*HR*) 0,85;  $p=0,02425$ ).

Exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral, aunque el efecto ya no fue estadísticamente significativo en el periodo de estudio observado (cociente de riesgo (*HR*) 0,74;  $p = 0,12983$ ). En el total de la población del estudio se observó una tendencia a mejorar la supervivencia global con exemestano (373 muertes) al compararlo con tamoxifeno (420 muertes) con una cociente de riesgo (*HR*) de 0,89 (test de log-rank:  $p = 0,08972$ ), lo que representa una reducción del riesgo de muerte del 11% a favor de exemestano. Se observó una reducción del riesgo de muerte estadísticamente significativa del 18% (cociente de riesgo (*HR*) de supervivencia global de 0,82; test Chi cuadrado de Wald:  $p=0,0082$ ) con exemestano en comparación con tamoxifeno en la población general.

En el análisis adicional para el subgrupo de pacientes con receptor estrogénico positivo o desconocido, el cociente de riesgos (*HR*) de supervivencia global sin ajustar fue de 0,86 (test de log-rank:  $p=0,04262$ ), lo que representa una reducción clínica y estadísticamente significativa del 14% en el riesgo de muerte.

Los resultados de un subestudio óseo indicaron que el tratamiento de 2 a 3 años con exemestano tras tamoxifeno de 3 a 2 años, aumentó la pérdida ósea durante el tratamiento (media del % de cambio de la densidad mineral ósea desde el inicio hasta los 36 meses: -3,37 [columna vertebral] y -2,96 [cadera total] para exemestano, y -1,29 [columna vertebral] y -2,02 [cadera total] para tamoxifeno). Sin embargo, las diferencias en la densidad mineral ósea en ambos grupos de tratamiento desde el inicio hasta el final de los 24 meses del periodo post-tratamiento fueron mínimas, teniendo el grupo de tamoxifeno unas reducciones finales de densidad mineral ósea ligeramente superiores en todas las mediciones (media del % de cambio de la densidad mineral ósea desde el inicio hasta los 24 meses post-tratamiento: -2,17 [columna vertebral] y -3,06 [cadera total] para exemestano, y -3,44 [columna vertebral] y -4,15 [cadera total] para tamoxifeno). Durante el tratamiento y el seguimiento se notificó un número significativamente más alto de fracturas en el grupo de exemestano respecto al de tamoxifeno (169 [7,3%] *versus* 122 [5,2%];  $p = 0,004$ ), pero no se apreció ninguna diferencia en el número de fracturas notificadas como osteoporóticas.

#### Tratamiento de cáncer de mama avanzado

En un ensayo clínico controlado, randomizado y revisado por expertos, se demostró que la dosis diaria de 25 mg de Aromasil produce un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia, del tiempo hasta la progresión (TP) y del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT), en comparación con el tratamiento hormonal estándar con acetato de megestrol en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que ha progresado después o durante el tratamiento con tamoxifeno, bien sea como terapia adyuvante o como tratamiento en primera línea para la enfermedad avanzada.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Después de la administración oral de exemestano comprimidos, el exemestano se absorbe rápidamente. 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 h. 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.

### Metabolismo o Biotransformación

### Eliminación

Exemestano se metaboliza por oxidación del grupo metileno en la posición 6 por el isoenzima CYP 3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto por la aldocetoreductasa 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 fármaco 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.

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

#### 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 severa (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 moderada o severa, 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.

### 5.3. 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.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Manitol (E421)

Hipromelosa

Crospovidona (tipo B)

Polisorbato 80

Celulosa microcristalina

Glicolato sódico de almidón de patata (tipo A)

Estearato magnésico

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento del comprimido:

Carmelosa sódica (E466)

Maltodextrina

Glucosa monohidrato

Dióxido de titanio (E171)

Ácido esteárico (E570)

Óxido de hierro amarillo (E172)

**6.2. Incompatibilidades**

No procede

**6.3. Periodo de validez**

3 años

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blisers PVC/PVDC:Aluminio en cajas que contienen: 30, 90 y 100 comprimidos; dosis unitaria de 30 (30x1) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de los envases se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio Generfarma S.L

C/Ronda Isaac Peral 6, Paterna 46980 (Parque Tecnológico), Valencia, España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

74.921

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Noviembre 2010

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2015