



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

AROMASIN[®] 25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de exemestano.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El exemestano está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos o cáncer de mama temprano con estado desconocido de los receptores hormonales para reducir el riesgo de recurrencia (distante y local-regional) y cáncer de mama contralateral.

El exemestano está indicado como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos (CMA) en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido.

El exemestano está indicado como tratamiento de segunda línea del CMA en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de la terapia anti-estrógenos sola.

El exemestano también está indicado como tratamiento de tercera línea en mujeres postmenopáusicas con CMA cuya enfermedad haya progresado después de múltiples terapias hormonales.

4.2. Posología y método de administración

Pacientes adultos y de edad avanzada

La dosis recomendada de exemestano es una tableta de 25 mg que se tiene que tomar una vez al día, de preferencia después de los alimentos.

En los pacientes con cáncer de mama temprano, el tratamiento con exemestano debe continuar hasta terminar cinco años de terapia endocrina adyuvante, o hasta la recurrencia local o distante o nuevo cáncer de mamas contralateral.

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

Insuficiencia hepática o renal

No se requieren ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

4.3. Contraindicaciones

El exemestano está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso

Debido a su modo de acción, el exemestano no debe administrarse a mujeres con estado endocrino premenopáusico.

El exemestano no debe co-administrarse con productos que contengan estrógeno ya que esto impediría su acción farmacológica.

Debido a que el exemestano es un potente agente reductor de estrógenos, se pueden anticipar reducciones en la densidad mineral del hueso. Durante el tratamiento adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis o en riesgo de osteoporosis deben tener su densidad mineral ósea formalmente evaluada por una densitometría ósea al comienzo del tratamiento. Pacientes tratadas con exemestano deben ser cuidadosamente monitoreadas y un tratamiento apropiado para la osteoporosis debe ser iniciado.

Debe considerarse la evaluación de rutina de los niveles de 25 hidroxí vitamina D antes del comienzo del tratamiento con el inhibidor de la aromatasas debido a la alta incidencia de una grave deficiencia asociada en mujeres con cáncer de mama temprano (EBC). Las mujeres con deficiencia de vitamina D deben recibir un suplemento de vitamina D.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La evidencia *in vitro* demostró que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y aldocetoreductasas y no inhibe a ninguna de las isoenzimas CYP principales. En un estudio de farmacocinética clínica, la inhibición específica del CYP3A4 mediante ketoconazol no mostró efectos significativos en la farmacocinética de exemestano.

Aunque se observaron efectos farmacocinéticos en un estudio de interacción farmacocinética con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, la actividad farmacológica (es decir, supresión de estrógenos) no se vio afectada y no se requiere un ajuste de la dosis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Exemestano no debe administrarse en mujeres que estén o que puedan quedar en estado de embarazo porque puede provocar daño al feto. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (consulte la sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si exemestano se secreta en la leche humana. Exemestano no debe usarse en mujeres que están en lactancia.

4.7. Efectos en la capacidad de manejar y usar maquinaria

El efecto de exemestano en la capacidad de manejar o usar maquinaria no se ha evaluado sistemáticamente.

4.8. Efectos indeseables

Estudios clínicos

El exemestano generalmente fue bien tolerado en todos los estudios y en los estudios clínicos, conducidos con 25 mg de exemestano/día, los eventos adversos normalmente fueron leves a moderados.

El índice de abandono del tratamiento debido a eventos adversos fue del 7.4% en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron tratamiento adyuvante con exemestano después de la terapia adyuvante inicial de tamoxifeno.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron los bochornos (22%), artralgia (18%) y cansancio (16%).

El índice de abandono debido a eventos adversos fue de 2,8% en el total de la población de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron los bochornos (14%) y la náusea (12%).

La mayoría de las reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ej., bochornos).

Las reacciones adversas reportadas se mencionan a continuación mediante la Clasificación de Órganos y Sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy común ($\geq 1/10$), Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Comunes Anorexia.

Trastornos psiquiátricos:

Muy comunes Depresión, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy comunes Cefalea, mareo.

Comunes Síndrome del túnel del carpo.

Trastornos vasculares:

Muy comunes Bochornos.

Trastornos gastrointestinales:

Muy comunes Dolor abdominal, náusea.

Comunes Vómito, estreñimiento, dispepsia, diarrea.

Trastornos hepatobiliares:

Muy comunes Aumento de la enzima hepática, aumento de la bilirrubina en la sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre.

Trastornos de la piel y del tejido sub-cutáneo:

Muy comunes Sudoración aumentada.

Comunes Alopecia, Salpullido.

Trastornos músculo-esqueléticos y de los huesos:

Muy comunes Dolor en las articulaciones y músculo esquelético (*).

Comunes Fractura, Osteoporosis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy comunes

Dolor, Cansancio.

Comunes

Edema periférico.

(*) Incluye: Artralgia y menos frecuentemente dolor en miembros, osteoartritis, dolor de espalda, artritis, mialgia y endurecimiento de articulaciones.

En pacientes con cáncer avanzado de mama, se ha observado una disminución ocasional de los linfocitos en aproximadamente el 20% de las pacientes que reciben exemestano, sobre todo en pacientes con linfopenia pre-existente. Sin embargo, los valores promedio de los linfocitos en estas pacientes no cambiaron significativamente con el tiempo y no se observó un aumento correspondiente en las infecciones virales.

En un estudio con pacientes con cáncer temprano de mama, la frecuencia de eventos isquémicos cardíacos en los brazos de tratamiento con exemestano y tamoxifeno fueron 4,5% vs 4,2% respectivamente. No se notó una diferencia significativa para un evento cardiovascular individual incluyendo hipertensión (9,9% vs 8,4%), infarto al miocardio (0,6% vs 0,2%) y falla cardíaca (1,1% vs 0,7%).

En el estudio de cáncer temprano de mama, se observó úlcera gástrica con una frecuencia ligeramente elevada en el brazo de tratamiento con exemestano comparado con tamoxifeno (0,7% vs <0,1%). La mayoría de pacientes con exemestano y con úlcera gástrica recibieron un tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o tuvieron una historia previa.

Experiencia Post-comercialización

Trastornos del sistema inmunológico

Poco común: Hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso

Común: Parestesia.

Trastornos hepatobiliares

Raro: Hepatitis, hepatitis colestásica.

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Común: Urticaria, prurito.

Raro: Pustolosis exantematosas generalizada aguda.

4.9. Sobredosis

Se han conducido estudios clínicos con exemestano administrado hasta 800 mg en una sola dosis a mujeres voluntarias sanas y hasta 600 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, estas dosis fueron bien toleradas. En ratas y perros, se observó mortalidad después de dosis orales únicas equivalentes a 2000 y 4000 veces, respectivamente, la dosis recomendada para humanos en una base de mg/m². No hay un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Fármaco-Terapéutico: Inhibidor de la aromatasa esteroidea; agente anti-neoplásico.

El exemestano es un inhibidor de la aromatasa esteroidea, irreversible, relacionado estructuralmente con el sustrato natural y la androstendiona. En mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente a partir de la conversión de los andrógenos a estrógenos a través de la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógenos a través de la inhibición de la aromatasa es un tratamiento

efectivo y selectivo para el cáncer de mama dependiente de hormonas en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas, el exemestano administrado oralmente redujo significativamente las concentraciones de estrógenos en el suero empezando a partir de una dosis de 5 mg, alcanzado la supresión máxima (>90%) con una dosis de 10-25 mg. En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con la dosis diaria de 25 mg, la aromatización corporal en general se redujo en un 98%.

El exemestano no posee alguna actividad progestágena o estrogénica. Se ha observado una ligera actividad androgénica, probablemente debida al derivado 17-hidro, principalmente a dosis altas.

En estudios con dosis diarias múltiples, el exemestano no tuvo efectos detectables en la biosíntesis adrenal de cortisol o aldosterona, medidos antes o después del reto de ACTH, demostrando así su selectividad con respecto a otras enzimas involucradas en la vía esteroideogénica. Estos hallazgos indican que los reemplazos de glucocorticoides o mineralocorticoides no están justificados.

Se ha observado un ligero aumento no dependiente de la dosis en los niveles de LH y FSH en suero aún a dosis bajas. Sin embargo, se espera este efecto de la clase farmacológica y probablemente éste resulta de la retroalimentación a nivel de la glándula pituitaria debido a la reducción de los niveles de estrógenos que estimula la secreción pituitaria de gonadotrofinas (también en las mujeres postmenopáusicas).

Estudios clínicos

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego (Estudio de Intergrupos de Exemestano [IES]), conducido en 4724 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos o cáncer de mama primario con estado de los receptores hormonales desconocido, las pacientes que habían permanecido libres de enfermedad después de recibir terapia adyuvante con tamoxifeno por 2 a 3 años, se aleatorizaron para recibir 3 a 2 años de exemestano (25 mg/día) o tamoxifeno (20 o 30 mg/día) para completar un total de 5 años de terapia hormonal.

Seguimiento de la mediana de 35 meses (Análisis de eficacia primaria)

Después de una duración mediana de la terapia de aproximadamente 27 meses y una mediana de seguimiento de aproximadamente 35 meses, los resultados muestran que el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de terapia adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) comparada con la continuación de la terapia de tamoxifeno. El análisis demostró que en el período de estudio observado, exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 31% comparado con tamoxifeno (riesgo relativo 0.69; $p = 0.0003$). El efecto benéfico de exemestano por encima de tamoxifeno con respecto a la SLE fue aparente sin importar el estado nodal o la quimioterapia previa.

El exemestano también redujo significativamente el riesgo de cáncer de mama contralateral (RR 0.32, $p=0.0034$) y prolongó significativamente la supervivencia libre de cáncer de mama (RR 0.65, $p<0.00001$) y la supervivencia libre de recurrencia distante (RR 0.70, $p=0.00083$). En el momento del análisis, la supervivencia global no fue significativamente diferente en los dos grupos con 116 muertes de la que ocurrió en el grupo de exemestano y 137 en el grupo de tamoxifeno (RR 0.86, $p = 0.23$).

Se observó una incidencia más baja de otros cánceres primarios (que no son de mama) en las pacientes tratadas con exemestano contra las pacientes tratadas con tamoxifeno (2.2% contra 3.5%).

Seguimiento de la mediana de 52 meses

Después de una duración mediana de terapia de cerca de 30 meses y un seguimiento de la mediana de alrededor de 52 meses, los resultados mostraron que un tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de terapia adyuvante con tamoxifeno fueron asociados con un mejoramiento clínico y estadísticamente significativo en SLE comparado con la continuación de la terapia de tamoxifeno. Los

análisis mostraron que en el período de estudio observado exemestano redujo el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en un 24% comparado con tamoxifeno (riesgo relativo 0.76, $p= 0.00015$). El efecto benéfico de exemestano versus tamoxifeno con respecto a SLE fue aparentemente relacionado con el estatus nodal o quimioterapia previa.

Exemestano redujo significativamente también el riesgo de cáncer de mama contralateral (RR 0.57, $p= 0.04158$), prolongó significativamente la supervivencia libre de cáncer de mama (RR 0.76, $p= 0.00041$) y la supervivencia libre de recurrencia distante (RR 0.83, $p= 0.02621$).

En la población total del estudio, se observó una tendencia general de supervivencia para exemestano (222 muertes) comparados con tamoxifeno (262 muertes) con un riesgo relativo 0.85 (prueba log-rank: $p=0.07362$), representando un 15% de reducción en el riesgo de muerte a favor del exemestano. Sin embargo, para la porción de pacientes con estrógeno receptor positivo o estatus desconocido, el riesgo relativo no ajustado de supervivencia general fue de 0.83 (prueba log-rank: $p= 0.04250$), representando un clínico y estadísticamente significativo 17% de reducción en el riesgo de muerte.

En la población total del estudio, un estadísticamente significativo 23% de reducción de riesgo de muerte (riesgo relativo para supervivencia general 0.77; prueba Wal chi square: $p= 0.0069$) se observó para exemestano comparado con tamoxifeno cuando se ajusta para los factores de pronóstico pre-especificados (por ejemplo: Estatus receptor estrogénico, estatus nodal, quimioterapia previa, uso de reemplazo terapéutico de hormonas y uso de bifosfatos).

Se observó una baja incidencia de otros cánceres primarios (no mamarios) en pacientes tratados con exemestano comparados con los pacientes tratados únicamente con tamoxifeno (3.6% vs. 5.3%).

Resultados preliminares de un sub-estudio endometrial indican que después de 2 años de tratamiento hubo una mediana de disminución en el grosor del endometrio de 33% en las pacientes tratadas con exemestano comparada con una variación no notable en las pacientes tratadas con tamoxifeno. El engrosamiento endometrial reportado al inicio del tratamiento del estudio, se revirtió a condiciones normales en el 54% de las pacientes tratadas con exemestano.

Seguimiento de la mediana de 87 meses

Después de una duración mediana de terapia de cerca de 30 meses y un seguimiento de la mediana de alrededor de 87 meses, los resultados mostraron que un tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de terapia adyuvante con tamoxifeno fueron asociados con un mejoramiento clínico y estadísticamente significativo en SLE comparado con la continuación de la terapia de tamoxifeno. Los análisis mostraron que en el período de estudio observado el exemestano redujo el riesgo de la recurrencia de cáncer de mama en un 16% comparado con tamoxifeno (riesgo relativo 0.84, $p= 0.002$). El efecto benéfico de exemestano versus tamoxifeno con respecto a SLE fue aparentemente relacionado con el estatus nodal o quimioterapia previa.

Exemestano también prolongo significativamente la supervivencia libre de cáncer de mama (riesgo relativo 0.82, $p = 0.00263$) y la supervivencia libre de recurrencia distante (riesgo relativo 0.85, $p = 0.02425$).

Exemestano redujo significativamente también el riesgo de cáncer de mama contralateral, aunque, el efecto no fue estadísticamente significativo (RR 0.74, $p= 0.12983$). En la población total del estudio, se observó una tendencia general de supervivencia para exemestano (373 muertes) comparados con tamoxifeno (420 muertes) con un riesgo relativo 0.89 (prueba log-rank: $p = 0.08972$), representando un 11% de reducción en el riesgo de muerte a favor del exemestano. Sin embargo, para la porción de pacientes con estrógeno receptor positivo o estatus desconocido, el riesgo relativo no ajustado de supervivencia general fue de 0.86 (prueba log-rank: $p = 0.04262$), representando un clínico y estadísticamente significativo 14% de reducción en el riesgo de muerte.

En la población total del estudio, un estadísticamente significativo 18% de reducción de riesgo de muerte

(riesgo relativo para supervivencia general 0.82; prueba Wal chi square: $p = 0.0082$) se observó para exemestano comparado con tamoxifeno cuando se ajusta para los factores de pronóstico pre-especificados (por ejemplo: Estatus receptor estrogénico, estatus nodal, quimioterapia previa, uso de reemplazo terapéutico de hormonas y uso de bifosfatos).

Se observó una baja incidencia de otros cánceres primarios (no mamarios) en pacientes tratados con exemestano comparados con los pacientes tratados únicamente con tamoxifeno (5.6% vs. 7.6%).

Resultados de un sub-estudio de los huesos indican que el tratamiento con exemestano por 2 a 3 años seguidos de 3 a 2 años de tratamiento con tamoxifeno aumenta la pérdida de masa ósea durante el tratamiento (media % de cambio desde el inicio de la DMO a los 36 meses: -3,37 [columna], - 2.96 [total de cadera] de exemestano y -1,29 [columna], -2.02 [total de cadera], para tamoxifeno). Sin embargo a finales del período de seguimiento se produjeron diferencias mínimas entre los grupos de tratamiento en el cambio de la DMO desde el inicio, con el brazo de tamoxifeno tienen reducciones finales ligeramente mayores de la DMO en todos los sitios (media % de cambio desde el inicio de la DMO a los 24 meses post tratamiento - 2,17 [columna], -3.06 [total de cadera] de exemestano y -3,44 [columna], -4.15 [total de cadera] para tamoxifeno).

Seguimiento final de 119 meses

Luego de un tratamiento de una duración mediana de aproximadamente 30 meses y una mediana de seguimiento de aproximadamente 119 meses, los resultados demostraron que el tratamiento secuencial con exemestano luego de un período de 2 a 3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejora clínica y estadísticamente significativa en la SLE, en comparación con una continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis demostró que, durante el período de estudio observado, el exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 14% en comparación con el tamoxifeno (RR 0.86, $p = 0,00393$). El efecto beneficioso del exemestano por encima del tamoxifeno en relación con la SLE fue aparente sin importar el estado ganglionar ni el tratamiento previo con quimioterapia.

El exemestano también prolongó de manera significativa la supervivencia libre de cáncer de mama (RR 0.83, $p < 0.00152$) y la supervivencia libre de recurrencia distante (RR 0.86, $p = 0.02213$). El exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral; sin embargo, el efecto no fue estadísticamente significativo (RR 0.75, $p = 0.10707$).

En toda la población del estudio, la supervivencia general no era estadísticamente diferente entre los dos grupos con 467 muertes (19,9%) en el grupo con exemestano y 510 muertes (21,5%) en el grupo con tamoxifeno (RR 0.91, $p = 0,15737$, no ajustada para análisis múltiples). Para el subgrupo de pacientes con receptor de estrógeno positivo o estado desconocido, el riesgo relativo de la supervivencia general no ajustada fue de 0.89 (prueba de rango logarítmico: $p = 0.07881$) en el grupo con exemestano, en relación con el grupo con tamoxifeno.

En toda la población del estudio se observó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte del 14% (RR para la OS de 0.86; prueba chi-cuadrado de Wald: $p = 0.0257$) para exemestano en comparación con tamoxifeno al ajustarse a los factores pronósticos previamente especificados (es decir, estado de receptor de estrógeno, estado ganglionar, tratamiento previo con quimioterapia, uso de terapia de reemplazo hormonal y uso de bifosfatos).

Se observó una incidencia más baja de segundos cánceres primarios (no de mama) en las pacientes tratadas con exemestano en comparación con las pacientes tratadas solamente con tamoxifeno (9,9% en comparación con el 12,4%).

Tratamiento de Cáncer de mamas avanzado

En un estudio de fase 3 conducido por el EORTC (*Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer*), el exemestano se comparó con tamoxifeno como tratamiento de primera línea del cáncer de mamas avanzado. Los resultados indicaron que las pacientes en el grupo de tratamiento con exemestano tenían una mediana más larga del tiempo de supervivencia libre de progreso (PFS-por sus siglas en inglés) comparadas con las de tamoxifeno (9.9 meses contra 5.8 meses) con un riesgo relativo de 0.84 a favor de exemestano ($p= 0.028$ mediante la prueba de Wilcoxon; $p = 0.121$ mediante la prueba de log-rank). Las pacientes tratadas con exemestano también tuvieron un índice de respuesta objetiva más alto del tumor comparado con tamoxifeno (44% contra 31%).

En un estudio clínico controlado, aleatorizado, revisado por colegas de tratamiento de segunda línea, el exemestano a la dosis diaria de 25 mg demostró prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia, del Tiempo para el Progreso (TTP), del Tiempo para la falla del Tratamiento (TTF) comparado con un tratamiento hormonal estándar con acetato de megestrol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mamas avanzado que había progresado después de, o durante, el tratamiento con tamoxifeno ya sea como terapia adyuvante o como tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de las tabletas de exemestano, el fármaco se absorbe rápidamente. La fracción de la dosis absorbida a partir del tracto gastrointestinal es alta. La biodisponibilidad absoluta en humanos se desconoce, aunque se anticipa que esté limitada por un efecto de primer paso extensivo. Un efecto similar resultó en una biodisponibilidad absoluta en ratas y perros del 5%. Después de una sola dosis de 25 mg, los niveles plasmáticos máximos de 17 ng/mL, se alcanzan en 2 horas. La farmacocinética del exemestano es lineal independientemente del tiempo y no demuestra acumulación inesperada con la administración repetida. La vida media de eliminación terminal de exemestano es de aproximadamente 24 horas. La administración concomitante con alimentos aumenta la biodisponibilidad del exemestano en aproximadamente el 40%.

Distribución

El volumen de distribución del exemestano, sin corregir por la biodisponibilidad oral (V/F), es de aproximadamente 20000 L. La unión a las proteínas del plasma es del 90% y es dependiente de la concentración. El exemestano y sus metabolitos no se unen a los eritrocitos.

Metabolismo y excreción

El exemestano se metaboliza mediante oxidación de la entidad metileno en la posición 6 mediante CYP 3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto mediante aldocetoreductasas seguida de conjugación. La depuración del exemestano sin corregir por la biodisponibilidad oral (CL/F) es de aproximadamente 500 L/h. Los metabolitos del exemestano son inactivos o demuestran notablemente una inhibición más baja de la aromataza que el compuesto original. Después de la administración de una dosis de exemestano marcada con ^{14}C , se eliminaron cantidades aproximadamente iguales (aprox. 40%) de radiactividad proveniente del fármaco en la orina y las heces en un plazo de 1 semana. Entre el 0.1 y el 1% de la dosis radioactiva se excretó en la orina como exemestano- ^{14}C sin cambios.

Poblaciones especiales

Edad

No se ha observado una correlación significativa entre la exposición sistémica de exemestano y la edad.

Insuficiencia renal

En pacientes con deterioro renal severo ($CL_{cr} < 30$ mL/min) la exposición sistémica a exemestano fue 2 veces mayor comparada con la de los voluntarios sanos.

Dado el perfil de seguridad el exemestano, no se considera necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con deterioro hepático moderado o severo la exposición de exemestano es 2-3 veces mayor comparada con la de voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad el exemestano, no se considera necesario un ajuste de la dosis.

5.3. Datos de seguridad pre-clínica

Toxicidad aguda

La toxicidad oral aguda del exemestano es baja con LD₅₀ en roedores > 2000 mg/kg y el compuesto fue bien tolerado en perros hasta 1000 mg/kg.

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad de dosis repetidas, los niveles del efecto no tóxico después de 1 año de tratamiento fueron 50 mg/kg/día en ratas y de 30 mg/kg/día en perros, lo que dio una exposición sistémica aproximadamente 3 a 6 veces mayor comparada con la exposición en humanos a 25 mg/día. En todas las especies analizadas y en ambos sexos, hubo efectos en los órganos reproductores y órganos accesorios que se relacionaron con la actividad farmacológica del exemestano. Otros efectos toxicológicos (en el hígado, riñón o sistema nervioso central) se observaron sólo a exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición máxima en humanos indicando poca importancia para el uso clínico.

Mutagenicidad

El exemestano no fue genotóxico en bacterias (Prueba de Ames), en células de hámster Chino V79, en hepatocitos de rata o en el ensayo del micronúcleo en ratón. Aunque el exemestano fue clastogénico *in vitro* en los linfocitos, no fue clastogénico en dos estudios *in vivo*.

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 terminó en la semana 92, debido a la muerte temprana por neuropatía crónica. En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, se observó un aumento en la incidencia de neoplasmas hepáticos en ambos géneros a las dosis intermedias y altas (150 y 450 mg/kg/día). Este hallazgo se considera relacionado con la inducción de las enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratones pero no en los estudios clínicos. También se notó un aumento en la incidencia de adenomas tubulares renales en ratones macho a la dosis alta (450 mg/kg/día). Este cambio se considera que es específico de la especie y del género y ocurrió a una dosis que representa una exposición 63 veces mayor que la que ocurre a la dosis terapéutica en humanos.

Ninguno de estos efectos observados se considera clínicamente importante para el tratamiento de pacientes con exemestano.

Toxicidad reproductiva

En estudios de reproducción animal en ratas y conejos, exemestano fue embriotóxico, fetotóxico y abortifaciente. Cuando a las ratas se les administró exemestano desde 14 días antes del apareamiento hasta ya sea 15 o 20 días de gestación y retomándolo durante los 21 días de lactancia, se observó un aumento en el peso de la placenta a 4 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria recomendada en el humano sobre una base de mg/m²). Se observó un aumento de las resorciones, una cantidad reducida de fetos vivos, una disminución del peso fetal, un retraso de la osificación, una prolongación de la gestación y un parto anormal o difícil en dosis iguales o mayores de 20 mg/kg/día (aproximadamente 7,5 veces la dosis diaria recomendada en el humano sobre una base de mg/m²). Las dosis diarias de exemestano administradas en conejos durante la organogénesis provocaron una disminución en el peso de la placenta a 90 mg/kg/día (aproximadamente 70 veces la dosis diaria recomendada en el humano sobre una base de mg/m²) y, en la presencia de toxicidad maternal, se observaron abortos, un aumento en las resorciones y una reducción en el

peso corporal del feto a 270 mg/kg/día (aproximadamente 210 veces la dosis diaria recomendada en humanos en una base de mg/m²). No se observaron malformaciones cuando se administró exemestano a ratas o conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis de más de 810 y 270 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 320 y 210 veces la dosis diaria recomendada en el humano sobre una base de mg/m², respectivamente).

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal hidratada, crospovidona, hipromelosa, carbonato de magnesio ligero, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, metil p-hidroxibenzoato, macrogol 6000, polisorbato 80, alcohol polivinílico, simeticona emulsión, sodio almidón glicolato tipo A, sacarosa y dióxido de titanio.

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Período de Validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales para el almacenaje

Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C.

“Todo Medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Externo: Caja de Cartón

Interno: Blíster de PVDC/PVC-PVDC- Foil de Aluminio.

Presentación: Caja x 2 blísteres x 15 comprimidos recubiertos c/u.

6.6. Instrucciones especiales de eliminación y otra manipulación

No hay requisitos especiales.

Fabricado por: Pfizer Italia, S.R.L. Marino del Tronto (Ascoli Piceno), Italia

Importado y Distribuido por: Pfizer Cía., Ltda., Quito - Ecuador

Basado en CDS V 9.0 24-Ene-2017 y CDS V 10.0 07-Sep-2017

Título del Documento del Producto: Exemestano

Versión: 10.0

Fecha: 07 de septiembre de 2017

Reemplaza a: 17 de septiembre de 2013