AROMASIN® 25 mg
(Exemestano)
Grageas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

AROMASIN® 25 mg Grageas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gragea de AROMASIN 25 mg contiene: exemestano 25 mg.

Excipiente(s)
Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 15.1.

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Gragea.

5. INDICACIONES Y USOS

5.1 Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas
AROMASIN está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor de estrógeno positivo que han recibido tamoxifeno durante dos o tres años y son cambiadas a AROMASIN para completar un total de cinco años de terapia hormonal adyuvante.

5.2 Cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas
AROMASIN está indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con tamoxifeno.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Dosis recomendada
La dosis recomendada de AROMASIN en cáncer de mama temprano o avanzado es una gragea de 25 mg una vez al día después de la comida.

- Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano con receptor de estrógeno positivo que han recibido tamoxifeno durante dos o tres años y son cambiadas a AROMASIN para completar un total de cinco años consecutivos de terapia hormonal adyuvante.
- Tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas cuya enfermedad ha avanzado después del tratamiento con tamoxifeno.

6.2 Modificaciones de la dosis
El uso concomitante de inductores de CYP 3A4 potentes disminuye la exposición a exemestano. Para las pacientes que reciben AROMASIN con un inductor de CYP 3A4 potente como rifampicina o fenitoína, la dosis recomendada de AROMASIN es 50 mg una vez al día después de una comida *[ver Interacciones farmacológicas (10) y Farmacología Clínica (13.3)]*.

7. CONTRAINDICACIONES

AROMASIN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de los excipientes.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Reducciones en la densidad mineral ósea (BMD, *por sus siglas en inglés*)

Se observan reducciones en la densidad mineral ósea (BMD) en el tiempo con el uso de exemestano. La Tabla 1 describe los cambios en BMD desde el período basal hasta 24 meses en pacientes que reciben exemestano en comparación con pacientes que reciben tamoxifeno (IES) o placebo (027). No se permitió el uso concomitante de bisfosfonatos, suplementos de vitamina D y calcio.

Tabla 1. Cambio porcentual en BMD desde el período basal hasta 24 meses, Exemestano vs. Control[1]

	IES		027	
BMD	**Exemestano N=29**	**Tamoxifeno[1] N=38**	**Exemestano N=59**	**Placebo[1] N=65**
Columna lumbar (%)	-3,1	-0,2	-3,5	-2,4
Cuello femoral (%)	-4,2	-0,3	-4,6	-2,6

Durante el tratamiento adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis o en riesgo de contraer osteoporosis deben someterse a una evaluación formal de densidad mineral ósea mediante densitometría ósea al principio del tratamiento. Monitoree a las pacientes con pérdida de la densidad mineral ósea y emplee un tratamiento adecuado.

8.2 Valoración de la Vitamina D

Debe considerarse la valoración de rutina de los niveles de vitamina D 25-hidroxi antes de dar inicio al tratamiento con inhibidor de aromatasa, debido a la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en las mujeres con cáncer de mama temprano (EBC). Las mujeres con deficiencia de vitamina D deben recibir suplementos de esta.

8.3 Administración con agentes que contienen estrógenos

AROMASIN no debe coadministrarse con agentes sistémicos que contienen estrógenos ya que podrían interferir con su acción farmacológica.

8.4 Pruebas de laboratorio anormales

En pacientes con cáncer de mama temprano, la incidencia de anormalidades hematológicas de Criterios de Toxicidad Común (CTC) grado ≥1 fue menor en el grupo de tratamiento de exemestano en comparación con el grupo de tamoxifeno. La incidencia de anormalidades de grado 3 o 4 de CTC fue baja (aproximadamente 0,1%) en ambos grupos de tratamiento. Aproximadamente el 20% de las pacientes que recibieron exemestano en estudios clínicos en cáncer de mama avanzado experimentaron linfocitopenia de grado 3 o 4 de CTC. De estos pacientes, 89% tuvieron una linfopenia preexistente de grado más bajo. Cuarenta por ciento de pacientes se recuperaron o mejoraron hacia una menor gravedad mientras estaban en el tratamiento. Las pacientes no tuvieron un incremento significativo en infecciones virales, y no se observó ninguna infección oportunista. Elevaciones en los niveles en suero de AST, ALT, fosfatasa alcalina y gama glutamil transferasa >5 veces por encima del valor superior del rango normal (es decir, ≥ CTC grado 3) se han informado raramente en pacientes tratadas por cáncer de mama avanzado pero parecen más atribuibles a la presencia subyacente de metástasis hepáticas u óseas. En el estudio comparativo en pacientes con cáncer de mama avanzado, se informó elevación de la gamma glutamil transferasa de grado 3 o 4 CTC sin evidencia documentada de metástasis hepática en 2,7% de pacientes tratadas con AROMASIN y en 1,8% de pacientes tratadas con acetato de megestrol.

En pacientes con cáncer de mama temprano, las elevaciones de bilirrubina, fosfatasa alcalina y creatinina fueron más comunes en aquéllas que recibieron exemestano que tamoxifeno o placebo. Las elevaciones de la bilirrubina emergentes del tratamiento (cualquier grado CTC) se produjeron en 5% de pacientes tratadas con exemestano y 0,8% de pacientes tratadas con tamoxifeno en el Estudio Intergrupal de exemestano (IES), y en 7% de pacientes tratadas con exemestano frente a 0% de pacientes tratadas con placebo en el estudio 027.

Los incrementos de grados 3-4 CTC en bilirrubina se produjeron en 0,9% de pacientes tratadas con exemestano en comparación con 0,1% de pacientes tratadas con tamoxifeno. Las elevaciones en la fosfatasa alcalina de cualquier grado CTC se produjeron en 15% de pacientes tratadas con exemestano en el IES en comparación con 2,6% de pacientes tratadas con tamoxifeno y en 14% de pacientes tratadas con exemestano en comparación con 7% de pacientes tratadas con placebo en el estudio 027. Se produjeron elevaciones de creatinina en 6% de pacientes tratadas con exemestano y 4,3% de pacientes tratadas con tamoxifeno en el IES y en 6% de pacientes tratadas con exemestano y 0% de pacientes tratadas con placebo en el estudio 027.

8.5 Uso en mujeres premenopáusicas
AROMASIN no está indicado en el tratamiento de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.

8.6 Toxicidad Embriofetal
Basado en los resultados de estudios en animales y su mecanismo de acción, AROMASIN puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración de exemestano a ratas preñadas y conejos causó una mayor incidencia de abortos y toxicidad embriofetal. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con AROMASIN y durante 1 mes después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (11.1), (11.3) y Farmacología Clínica (13.1)*].

9. REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del inserto:

- Reducciones en la densidad mineral ósea (BMD) [*ver Advertencias y Precauciones (8.1)*].

9.1 Experiencia de ensayos clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

<u>Tratamiento adyuvante</u>
Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a AROMASIN en 2325 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano. Se evaluó la tolerabilidad de AROMASIN en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano en dos pruebas bien controladas: el estudio IES y el estudio 027 (un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en doble ciego, de grupo paralelo, diseñado específicamente para evaluar los efectos de exemestano en el metabolismo óseo, hormonas, lípidos y factores de coagulación durante 2 años de tratamiento).

La duración mediana del tratamiento adyuvante fue 27,4 meses y 27,3 meses para las pacientes que reciben AROMASIN o tamoxifeno, respectivamente, dentro del estudio IES y 23,9 meses para las pacientes que reciben AROMASIN o placebo dentro del estudio 027. La duración mediana de observación después de la aleatorización para AROMASIN fue 34,5 meses y para tamoxifeno fue 34,6 meses. La duración mediana de la observación fue 30 meses para ambos grupos del estudio 027.

Algunos eventos adversos, que eran esperados con base en las propiedades farmacológicas conocidas y perfiles de efectos secundarios de los medicamentos en estudio, se buscaron activamente a través de la lista de verificación positiva. Los signos y síntomas fueron calificados respecto a la gravedad utilizando CTC en ambos estudios. Dentro del estudio IES, se monitoreó la presencia de ciertas enfermedades/afecciones a través de la lista de verificación positiva sin evaluación de la gravedad. Estos incluyen infarto de miocardio, otros trastornos cardiovasculares, trastornos ginecológicos, osteoporosis, fracturas osteoporóticas, otro cáncer primario y hospitalizaciones.

Dentro del estudio IES, se produjeron descontinuaciones debido a eventos adversos en 6% y 5% de los pacientes que recibían AROMASIN y tamoxifeno, respectivamente, y en 12% y 4,1% de los pacientes que recibían exemestano o placebo respectivamente dentro del estudio 027.

Se informaron muertes debido a cualquier causa para 1,3% de las pacientes tratadas con exemestano y 1,4%

de las pacientes tratadas con tamoxifeno dentro del estudio IES. Se produjeron 6 muertes debido a accidente cerebrovascular en el grupo de exemestano en comparación con 2 en el grupo de tamoxifeno. Se produjeron 5 muertes debido a insuficiencia cardíaca en el grupo de exemestano en comparación con 2 en el grupo de tamoxifeno.

La incidencia de eventos isquémicos cardíacos (infarto de miocardio, angina, isquemia de miocardio) fue 1,6% en las pacientes tratadas con exemestano y 0,6% en las pacientes tratadas con tamoxifeno en el estudio IES. Se observó insuficiencia cardíaca en 0,4% de pacientes tratadas con exemestano y 0,3% de pacientes tratadas con tamoxifeno.

En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano, las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en ≥10% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (AROMASIN frente a tamoxifeno) fueron sofocos (21% frente a 20%), fatiga (16% frente a 15%), artralgia (15% frente a 9%), cefalea (13% frente a 11%), insomnio (12% frente a 9%) y aumento de la sudoración (12% frente a 10%). Las tasas de descontinuación debido a eventos adversos fueron similares entre AROMASIN y tamoxifeno (6% frente 5%). Las incidencias de eventos isquémicos cardíacos (infarto de miocardio, angina e isquemia miocárdica) fueron AROMASIN 1,6%, tamoxifeno 0,6%. Incidencia de insuficiencia cardiaca: AROMASIN 0,4%, tamoxifeno 0,3%.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento y enfermedades, incluyendo todas las causas y que se produjeron con una incidencia ≥5% en cualquier grupo de tratamiento del estudio IES durante o dentro de un mes del final del tratamiento se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Incidencia (%) de Eventos Adversos de todos los Grados[1] y enfermedades que se producen en (≥5%) de pacientes en cualquier grupo de tratamiento en el estudio IES en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano

	% de pacientes	
Sistema corporal y evento adverso según Diccionario MedDRA	**AROMASIN 25 mg al día (N=2252)**	**Tamoxifeno 20 mg al día[2] (N=2280)**
Ocular		
Trastornos visuales[3]	5	3,8
Gastrointestinal		
Náusea [3]	9	9
Trastornos generales		
Fatiga[3]	16	15
Musculoesquelético		
Artralgia	15	9
Dolor en la extremidad	9	6
Dolor de espalda	9	7
Osteoartritis	6	4,5
Sistema nervioso		
Cefalea[3]	13	11
Mareos[3]	10	8
Psiquiátrico		
Insomnio[3]	12	9
Depresión	6	6
Piel y tejido subcutáneo		
Aumento de la sudoración[3]	12	10
Vascular		
Sofocos[3]	21	20
Hipertensión	10	8

[1]Calificado de acuerdo con los Criterios de Toxicidad Común;
[2]75 pacientes recibieron tamoxifeno 30 mg al día;
[3]Eventos buscados activamente.

En el estudio IES, en comparación con tamoxifeno, AROMASIN estuvo asociado con una incidencia más alta de eventos en los trastornos musculoesqueléticos y en los trastornos del sistema nervioso, incluyendo los siguientes eventos que se produjeron con una frecuencia menor de 5% (osteoporosis [4,6% vs. 2,8%], osteocondrosis y dedo en gatillo [0,3% vs 0% para ambos eventos], parestesia [2,6% vs. 0,9%], síndrome del túnel carpiano [2,4% vs. 0,2%] y neuropatía [0,6% vs. 0,1%]). La diarrea también fue más frecuente en el grupo de exemestano (4,2% vs. 2,2%). Se informaron fracturas clínicas en 94 pacientes que recibían exemestano (4,2%) y 71 que recibían tamoxifeno (3,1%). Después de una duración mediana del tratamiento de alrededor de 30 meses y una mediada de seguimiento de alrededor de 52 meses, se observó úlcera gástrica a una frecuencia ligeramente más alta en el grupo de AROMASIN en comparación con el grupo de tamoxifeno (0,7% vs. <0,1%). La mayoría de los pacientes tratados con AROMASIN con úlcera gástrica recibieron tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o tenían antecedentes.

El tamoxifeno estuvo asociado con una incidencia más alta de calambres musculares [3,1% vs. 1,5%], tromboembolismo [2,0% vs. 0,9%], hiperplasia endometrial [1,7% vs. 0,6%] y pólipos uterinos [2,4% vs. 0,4%].

Los eventos adversos comunes que se produjeron en el estudio 027 se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos emergentes con el tratamiento seleccionados de todos los grados de CTC* que se produjeron en ≥5% de pacientes en cualquier grupo del estudio 027

Evento adverso	**AROMASIN N=73 (% de incidencia)**	**Placebo N=73 (% de incidencia)**
Sofocos	33	25
Artralgia	29	29
Aumento de la sudoración	18	21
Alopecia	15	4,1
Hipertensión	15	7
Insomnio	14	15
Náusea	12	16
Fatiga	11	19
Dolor abdominal	11	14
Depresión	10	7
Diarrea	10	1,4
Mareos	10	10
Dermatitis	8	1,4
Cefalea	7	4,1
Mialgia	6	4,1
Edema	6	7

*La mayoría de los eventos fueron de grado 1-2 de CTC.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado

Un total de 1058 pacientes fueron tratadas con exemestano 25 mg una vez al día en el programa de ensayos clínicos. Una muerte se consideró posiblemente relacionada al tratamiento con exemestano; una mujer de 80 años de edad con arteriopatía coronaria conocida tuvo infarto de miocardio con insuficiencia multiorgánica después de 9 semanas del tratamiento de estudio. En el programa de ensayos clínicos, el 3% de las pacientes descontinuaron el tratamiento con exemestano debido a reacciones adversas, el 2.7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con exemestano dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento.

En el estudio comparativo, las reacciones adversas se evaluaron para 358 pacientes tratadas con AROMASIN y 400 pacientes tratadas con acetato de megestrol. Menos pacientes que recibían AROMASIN

descontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos que aquéllas tratadas con acetato de megestrol (2% vs. 5%). Los eventos adversos que se consideraron relacionados con el medicamento o de causa indeterminada incluyeron sofocos (13% vs. 5%), náusea (9% vs. 5%), fatiga (8% vs. 10%), aumento de la sudoración (4% vs. 8%) y aumento del apetito (3% vs. 6%) para AROMASIN y acetato de megestrol, respectivamente. La proporción de pacientes que experimentaron un aumento de peso excesivo (>10% de su peso inicial) fue significativamente más alta con acetato de megestrol que con AROMASIN (17% vs. 8%).

En el tratamiento del cáncer de mama avanzado, las reacciones adversas más frecuentes incluyeron sofocos (13% frente a 5%), náuseas (9% frente a 5%), fatiga (8% frente a 10%), aumento de la sudoración (4% frente a 8 %) y aumento del apetito (3 % frente a 6 %) para AROMASIN y acetato de megestrol, respectivamente.

La Tabla 4 muestra los eventos adversos de todos los grados de CTC, independientemente de la causalidad, informados en 5% o más pacientes en el estudio tratadas con AROMASIN o acetato de megestrol.

Tabla 4. Incidencia (%) de eventos adversos de todos los grados* y causas que ocurren en ≥5% de pacientes con cáncer de mama avanzado en cada grupo de tratamiento en el estudio comparativo

Sistema corporal y eventos adversos según el diccionario de terminología de reacciones adversas de la OMS	**AROMASIN 25 mg Una vez al día (N=358)**	**Acetato de Megestrol 40 mg cuatro veces al día (N=400)**
Nervioso autónomo		
Aumento de la sudoración	6	9
Cuerpo completo		
Fatiga	22	29
Sofocos	13	6
Dolor	13	13
Síntomas similares a la gripe	6	5
Edema (incluye edema, edema periférico, edema de la pierna)	7	6
Cardiovascular		
Hipertensión	5	6
Nervioso		
Depresión	13	9
Insomnio	11	9
Ansiedad	10	11
Mareos	8	6
Cefalea	8	7
Gastrointestinal		
Náusea	18	12
Vómitos	7	4
Dolor abdominal	6	11
Anorexia	6	5
Estreñimiento	5	8
Diarrea	4	5
Aumento del apetito	3	6
Respiratorio		
Disnea	10	15
Tos	6	7

*Calificados de acuerdo con los Criterios de Toxicidad Común.

Los eventos adversos por cualquier causa (de 2% a 5%) informados en el estudio comparativo para pacientes que reciben AROMASIN 25 mg una vez al día fueron fiebre, debilidad generalizada, parestesia, fractura patológica, bronquitis, sinusitis, erupción, picazón, infección del tracto urinario y linfoedema.

Los eventos adversos adicionales de cualquier causa observados en el programa de ensayos clínicos generales (N = 1058) en 5% o más de pacientes tratadas con exemestano 25 mg una vez al día, pero no en el estudio comparativo incluyeron dolor en los sitios del tumor (8%), astenia (6%) y fiebre (5%). Los eventos adversos de cualquier causa informados en 2% a 5% de todas las pacientes tratadas con exemestano 25 mg en el programa de ensayos clínicos generales, pero no en el estudio comparativo incluyeron dolor de pecho, hipoestesia, confusión, dispepsia, artralgia, dolor de espalda, dolor esquelético, infección, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, rinitis y alopecia.

9.2 Experiencia Posterior a la Comercialización
Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de AROMASIN. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con confianza su frecuencia o establecer la relación de causa con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.
Trastornos hepatobiliares: hepatitis, incluso hepatitis colestática.
Trastornos del sistema nervioso: parestesia.
Trastorno musculoesquelético y del tejido conjuntivo: tenosinovitis estenosante.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: pustulosis exantemática generalizada aguda, urticaria, prurito.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe a través del formato correspondiente. Si se encuentra en Bolivia puede informar al correo PER.AEReporting@pfizer.com, llamar al teléfono +591-2-2112202 y/o escribir a la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud a través de la plataforma https://misa.agemed.gob.bo/externo.

10. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Medicamentos que inducen CYP 3A4
Los medicamentos concomitantes que inducen CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente la exposición a exemestano. Se recomienda la modificación de la dosis para los pacientes que también estén recibiendo un inductor potente de CYP 3A4 *[ver Dosis y administración (6.2) y Farmacología Clínica (13.3)]*.

11. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo
Resumen del riesgo
Basado en los hallazgos de estudios con animales y su mecanismo de acción, AROMASIN puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*ver Farmacología Clínica (13.1)*]. Los datos de reportes de casos humanos son limitados e insuficientes para informar un riesgo asociado con el fármaco. En los estudios de reproducción animal, la administración de exemestano a ratas y conejas preñadas causó una mayor incidencia de abortos, toxicidad embriofetal y gestación prolongada con trabajo anormal o difícil [ver Datos]. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos clínicamente conocido en embarazo es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos en Animales
En los estudios de reproducción animal en ratas y conejos, el exemestano causo toxicidad embriofetal y fue abortivo. La radioactividad relacionada a ^{14}C-exemestano atravesó la placenta de ratas después de la administración oral de 1 mg/kg de exemestano. La concentración de exemestano y sus metabolitos fue aproximadamente equivalente en la sangre maternal y fetal. Cuando las ratas recibieron exemestano desde 14 días antes del apareamiento hasta los días 15 o 20 de gestación, y reiniciando por los 21 días de lactancia, se observó un incremento en el peso de la placenta a 4 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria humana recomendada en una base de mg/m^2). Se observó aumento de la resorción, reducción del número de fetos vivos, disminución del peso fetal, osificación retardada, gestación prolongada, parto con dificultad o anormal a dosis iguales o mayores que 20 mg/kg/día (aproximadamente 7,5 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m^2). Las dosis diarias de exemestano, administradas a conejos durante la organogénesis, causó una disminución en el peso de la placenta a 90 mg/kg/día (aproximadamente 70 veces la dosis diaria humana recomendada en una base de mg/m^2) y en presencia de toxicidad materna, se observaron abortos, un aumento en las resorciones y una reducción en el peso corporal fetal a 270 mg/kg/día. No se observaron malformaciones cuando exemestano se administró a ratas o conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 810 y 270 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 320 y 210 veces la dosis diaria humana recomendada en una base de mg/m^2, respectivamente).

11.2 Madres lactantes
Resumen del riesgo
No hay información sobre la presencia de exemestano en la leche humana, ni sobre sus efectos sobre el lactante ni sobre la producción de leche. El exemestano está presente en la leche de rata en concentraciones similares al plasma materno [*ver Datos*]. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes con AROMASIN, aconsejar a la madre de no dar de lactar durante el tratamiento con AROMASIN y por 1 mes después de la dosis final.

Datos
La radioactividad relacionada a exemestano apareció en la leche de rata dentro de los 15 minutos de la administración oral de exemestano radiomarcado. Las concentraciones de exemestano y sus metabolitos fueron aproximadamente equivalentes en la leche y plasma de las ratas por 24 horas después de una dosis oral única de 1 mg/kg ^{14}C-exemestano.

11.3 Mujeres y Varones con Potencial Reproductivo
Pruebas de Embarazo
Las pruebas de embarazo se recomiendan para las hembras con potencial reproductivo dentro de los siete días previos a iniciar AROMASIN.

Anticoncepción
Mujeres
AROMASIN puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*ver Uso en Poblaciones Específicas (11.1)*]. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con AROMASIN y durante 1 mes después de la dosis final.

Infertilidad
Sobre la base de hallazgos en animales, la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con AROMASIN.

11.4 Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

11.5 Deterioro hepático
El ABC de exemestano aumentó en los participantes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C) *[ver Farmacología Clínica (13.3)]*. Sin embargo, con base en la experiencia con exemestano a dosis repetidas de hasta 200 mg al día que demostraron un incremento moderado en los eventos adversos que no amenazan la vida, el ajuste de la posología no parece ser necesario.

11.6 Deterioro renal
El ABC de exemestano aumentó en participantes con deterioro renal moderado o grave (depuración de creatinina <35 ml/min/1,73 m^2) *[ver Farmacología Clínica (13.3)]*. Sin embargo, con base en la experiencia con dosis repetidas de hasta 200 mg al día que demostraron un incremento moderado en los eventos adversos que no amenazan la vida, el ajuste de la posología no parece ser necesario.

12. SOBREDOSIS

Se han realizado ensayos clínicos con exemestano administrado como una dosis única a voluntarias sanas a dosis tan altas como 800 mg y diariamente por 12 semanas a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado a dosis tan altas como 600 mg. Estas dosificaciones fueron bien toleradas. No existe un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento tiene que ser sintomático. Se indica tratamiento de soporte general, incluyendo el monitoreo frecuente de los signos vitales y la observación cercana de la paciente.
Un niño (edad desconocida) ingirió accidentalmente una gragea de 25 mg de exemestano. El examen físico temprano fue normal, pero las pruebas de sangre realizadas 1 hora después de la ingesta indicaron leucocitosis (WBC 25.000/mm^3 con 90% neutrófilos). Se repitieron las pruebas de sangre 4 días después del incidente y fueron normales. No se administró ningún tratamiento.

En ratones, se observó mortalidad después de una dosis única de exemestano de 3200 mg/kg, la dosis más baja probada (alrededor de 640 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m^2). En ratas y perros, se observó mortalidad después de dosis orales únicas de exemestano de 5000 mg/kg (alrededor de 2000 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m^2) y de 3000 mg/kg (alrededor de 4000 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m^2), respectivamente.

Se observaron convulsiones después de dosis únicas de exemestano de 400 mg/kg y 3000 mg/kg en ratones y perros (aproximadamente 80 y 4000 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m^2), respectivamente.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de acción
El crecimiento de las células del cáncer de mama puede ser dependiente del estrógeno. La aromatasa es la enzima principal que convierte los andrógenos a estrógenos en mujeres pre y postmenopáusicas. Mientras que la fuente principal de estrógenos (principalmente estradiol) es el ovario en las mujeres premenopáusicas, la fuente principal de estrógenos circulante en las mujeres postmenopáusicas es la conversión de andrógenos suprarrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) a estrógenos (estrona y estradiol) mediante la enzima aromatasa en los tejidos periféricos.

El exemestano es un inactivador de aromatasa esteroidal irreversible, estructuralmente relacionado al sustrato natural androstenediona. Actúa como un falso sustrato de la enzima aromatasa y se procesa a un intermediario que se une irreversiblemente al sitio activo de la enzima, causando su inactivación, un efecto también conocido como “inhibición suicida”. El exemestano reduce significativamente las concentraciones de estrógeno circulante en mujeres postmenopáusicas pero no tiene un efecto detectable en la biosíntesis suprarrenal de corticosteroides o aldosterona. El exemestano no tiene un efecto en otras enzimas involucradas en la vía esteroidogénica hasta una concentración de al menos 600 veces más alta que aquélla que inhibe la enzima aromatasa.

13.2 Farmacodinamia
<u>Efecto en los estrógenos</u>
Se administraron dosis múltiples de exemestano que oscilan de 0,5 a 600 mg/día a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. Se observó supresión del estrógeno del plasma (estradiol, estrona y sulfato de estrona) comenzando a una dosis de 5 mg al día de exemestano, con una supresión máxima de al menos 85% a 95% alcanzada a una dosis de 25 mg. El exemestano 25 mg al día redujo la aromatización de cuerpo entero (según se midió inyectando la androstenediona radiomarcada) en 98% en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama. Después de una dosis única de exemestano 25 mg, la supresión máxima de los estrógenos circulantes se produjo 2 a 3 días después de la administración y persistió por 4 a 5 días.

Efecto en los corticosteroides

En ensayos de dosis múltiple de dosis hasta 200 mg al día, se evaluó la selectividad de exemestano examinando su efecto en los esteroides suprarrenales. El exemestano no afectó la secreción de cortisol o aldosterona en el período basal o en respuesta a ACTH a ninguna dosis. Por ende, no es necesaria ninguna terapia de reemplazo de mineralocorticoides o glucocorticoides con el tratamiento de exemestano.

Otros efectos endocrinos

El exemestano no se une significativamente a receptores esteroideos, excepto por una afinidad leve por el receptor de andrógeno (0,28% en relación con dihidrotestosterona). La afinidad de unión de su 17-dihidrometabolito por el receptor de andrógenos, sin embargo, es 100 veces aquélla del compuesto original. Las dosis diarias de exemestano de hasta 25 mg no tuvieron un efecto significativo en los niveles circulantes de androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona o 17-hidroxiprogesterona, y estuvieron asociadas con disminuciones pequeñas en los niveles circulantes de testosterona. Se han observado incrementos en los niveles de testosterona y androstenediona a dosis diarias de 200 mg o más. Se ha observado una disminución dependiente de la dosis en la globulina fijadora de hormona sexual (SHBG) con las dosis diarias de exemestano de 2,5 mg o mayores. Se han observado incrementos no dependientes de la dosis, ligeros en los niveles de la hormona luteinizante en suero (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) en suero incluso a dosis bajas como consecuencia de una retroalimentación al nivel de la pituitaria. El exemestano 25 mg al día no tuvo un efecto significativo en la función de la tiroides [triiodotironina libre (FT3), tiroxina libre (FT4) y hormona estimulante de la tiroides (TSH)].

Efectos en la coagulación y los lípidos

En el estudio 027 de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano tratadas con exemestano (N=73) o placebo (N=73), no se produjo ningún cambio en los parámetros de coagulación del tiempo de tromboplastina parcial activada [APTT], tiempo de protrombina [PT] y fibrinógeno. El colesterol HDL en plasma disminuyó en 6–9% en las pacientes tratadas con exemestano; el colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína-A1, apolipoproteína-B y lipoproteínas se mantuvieron sin cambios. Asimismo, se observó un incremento de 18% en los niveles de homocisteína en las pacientes tratadas con exemestano en comparación con un incremento de 12% con el placebo.

13.3 Farmacocinética

Después de la administración oral a mujeres potsmenopáusicas sanas, las concentraciones plasmáticas de exemestano disminuyeron poliexponencialmente con una semivida terminal promedio de alrededor de 24 horas. La farmacocinética de exemestano es proporcional a la dosis después de dosis orales únicas (10 a 200 mg) o repetidas (0,5 a 50 mg). Después de dosis diarias repetidas de exemestano 25 mg, las concentraciones en plasma del medicamento inalterado son similares a los niveles medidos después de una dosis única.

Los parámetros farmacocinéticos en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado después de dosis únicas o repetidas se han comparado con aquéllos en mujeres postmenopáusicas sanas. Después de la administración repetida, la depuración oral promedio en mujeres con cáncer de mama avanzado fue 45% menor que la depuración oral en mujeres postmenopáusicas sanas con una exposición sistémica correspondiente más alta. Los valores de ABC promedio después de dosis repetidas en mujeres con cáncer de mama (75,4 ng·h/ml) fueron alrededor del doble de aquéllos en mujeres sanas (41,4 ng·h/ml).

Absorción

Después de la administración oral, El exemestano parecía absorberse más rápidamente en las mujeres con cáncer de mama que en las mujeres sanas, con una $t_{máx}$ media de 1,2 horas en las mujeres con cáncer de mama y de 2,9 horas en las mujeres sanas. Aproximadamente 42% del exemestano radiomarcado fue absorbido del tracto gastrointestinal. Un desayuno de alto contenido en grasa aumentó el ABC y la $C_{máx}$ del exemestano en un 59% y un 39%, respectivamente, en comparación con el estado de ayuno.

Distribución

El exemestano se distribuye ampliamente en los tejidos. Exemestano está 90% unido a las proteínas en plasma y la fracción unida es independiente de la concentración total. La albúmina y $\alpha_1$1-ácido de glicoproteína contribuyen a la unión. La distribución de exemestano y sus metabolitos en las células

sanguíneas es mínima.

Metabolismo
El exemestano se metaboliza ampliamente, con niveles plasmáticos del medicamento inalterado que representan menos de 10% de la radioactividad total. Los pasos iniciales en el metabolismo del exemestano son la oxidación del grupo metileno en la posición 6 y la reducción del grupo ceto 17 con la posterior formación de muchos metabolitos secundarios. Cada metabolito da cuenta sólo de una cantidad limitada de material relacionado al medicamento. Los metabolitos son inactivos o inhiben la aromatasa con una potencia disminuida en comparación con el medicamento original. Un metabolito puede tener actividad androgénica *[ver Farmacología Clínica (13.2)]*. Los estudios que utilizan preparaciones hepáticas humanas indican que el citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) es la isoenzima principal involucrada en la oxidación de exemestano. El exemestano también es metabolizado por aldocetorreductasas.

Eliminación
después de la administración de exemestano radiomarcado a mujeres postmenopáusicas sanas, las cantidades acumuladas de radioactividad excretada en la orina y las heces fueron similares (42 ± 3% en la orina y 42 ± 6% en las heces durante un período de recolección de 1 semana). La cantidad de medicamento excretado inalterado en la orina fue menor a 1% de la dosis.

Poblaciones Específicas
Geriátrica: se estudiaron mujeres postmenopáusicas sanas de 43 a 68 años de edad en ensayos farmacocinéticos. No se observaron alteraciones relacionadas a la edad en la farmacocinética de exemestano en este rango de edad.

Sexo: la farmacocinética de exemestano después de la administración de una sola gragea de 25 mg a hombres sanos en ayunas (edad promedio 32 años) fue similar a la farmacocinética de exemestano en mujeres postmenopáusicas sanas (edad promedio 55 años).

Raza: no se ha evaluado la influencia de la raza en la farmacocinética de exemestano.

Deterioro hepático: se ha investigado la farmacocinética de exemestano en participantes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C). Después de una dosis oral única de 25 mg, el AUC de exemestano fue aproximadamente 3 veces más alto que aquél observado en voluntarios sanos.

Deterioro renal: el ABC de exemestano después de una dosis única de 25 mg fue aproximadamente 3 veces más alto en participantes con deterioro renal moderado o grave (depuración de creatinina <35 mL/min/1,73 m^2) en comparación con el ABC en voluntarios sanos.

Pediátrica: no se ha estudiado la farmacocinética de exemestano en pacientes pediátricos.

Estudios de Interacción Farmacológica
El exemestano no inhibe ninguna de las isoenzimas CYP principales, como CYP 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 y 3A4.

En un estudio de interacción farmacocinética de 10 voluntarias postmenopáusicas sanas, pretratadas con un inductor potente de CYP 3A4 rifampicina 600 mg al día por 14 días seguido por una dosis única de exemestano 25 mg, la $C_{máx}$ y el $ABC_{0-\infty}$ en plasma promedio de exemestano disminuyeron un 41% y un 54%, respectivamente [*ver Dosis y Administración (6.2) e Interacciones farmacológicas (10)*].

En un estudio farmacocinético clínico, la coadministración de ketoconazol, un inhibidor potente de CYP 3A4, no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética del exemestano. Aunque no se hayan realizado otros estudios de interacción medicamentosa formales con inhibidores, los efectos significativos sobre la depuración del exemestano por los inhibidores de la isoenzima CYP parecen improbables.

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
Un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratones a dosis de 50, 150 y 450 mg/kg/día de exemestano (sonda), resultó en una mayor incidencia de adenomas y/o carcinomas hepatocelulares en ambos sexos a un nivel de dosis elevado. El $ABC_{(0\text{-}24h)}$ plasmático a altas dosis fue de 2575 ± 386 y 5667 ± 1833 ng.h/mL en hombres y mujeres (aproximadamente 34 y 75 veces el ABC en pacientes posmenopáusicas a la dosis clínica recomendada). Se observó una mayor incidencia de adenomas tubulares renales en ratones macho a la dosis alta de 450 mg/kg/día. Dado que las dosis probadas en ratones no lograron una MTD, los hallazgos neoplásicos en órganos distintos del hígado y los riñones son desconocidos.

Se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad por separado en ratas a las dosis de 30, 100 y 315 mg/kg/día de exemestano (sonda) durante 92 semanas en hombres y 2 años en mujeres. No se observó evidencia de actividad carcinogénica hasta la dosis más alta probada de 315 mg/kg/día en mujeres. El estudio con ratas macho no fue concluyente ya que se interrumpió prematuramente en la semana 92. En la dosis más alta, los niveles plasmáticos de $ABC_{(0\text{-}24h)}$ en ratas macho (1418 ± 287 ng.hr/mL) y hembra (2318 ± 1067 ng.hr/ mL) fueron 19 y 31 veces más altas que las tomadas en pacientes con cáncer posmenopáusico que recibieron la dosis clínica recomendada.

El exemestano no fue mutagénico *in vitro* en bacterias (prueba de Ames) ni en células de mamíferos (células de pulmón de hámster chino V79). El exemestano fue clastogénico en linfocitos humanos *in vitro* sin activación metabólica, pero no fue clastogénico *in vivo* (ensayo de micronúcleo en médula ósea de ratón). El exemestano no aumentó la síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata cuando se probó *in vitro*.

En un estudio piloto de reproducción en ratas, las ratas macho fueron tratadas con dosis de 125-1000 mg/kg/día de exemestano, comenzando 63 días antes y durante la convivencia. Las ratas hembra no tratadas mostraron una fertilidad reducida cuando se aparearon con machos tratados con ≥500 mg/kg/día de exemestano (≥200 veces la dosis humana recomendada en una base de mg/m^2). En un estudio separado, se administró exemestano a ratas hembra a 4-100 mg/kg/día comenzando 14 días antes del apareamiento y hasta el día 15 o 20 de gestación. El exemestano aumentó los pesos placentarios a ≥4 mg/kg/día (≥1.5 veces la dosis humana en una base de mg/m^2). El exemestano no mostró efectos sobre la función ovárica, el comportamiento de apareamiento y la tasa de concepción en ratas a las que se administraron dosis de hasta 20 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana recomendada en mg/m^2); sin embargo, se evidenciaron disminuciones en el tamaño medio de la camada y el peso corporal fetal, junto con la osificación tardía a ≥20 mg/kg/día. En estudios toxicológicos generales, se observaron cambios en el ovario, incluida hiperplasia, un aumento en la incidencia de quistes ováricos y una disminución del cuerpo lúteo con frecuencia variable en ratones, ratas y perros a dosis que oscilaban entre 3 y 20 veces la dosis humana en mg/m^2.

15. DATOS FARMACÉUTICOS

15.1 Lista de excipientes
Sílice coloidal hidratado, Crospovidona, Hipromelosa, Estearato de magnesio, Manitol, Celulosa microcristalina, Carbonato de magnesio ligero, Metil parahidroxibenzoato, Macrogol 6000, Polisorbato 80, Alcohol polivinílico, Emulsión de simeticona, Glicolato sódico de almidón tipo A, Sacarosa, Dióxido de titanio, Cera de esteres de cetilo, Talco, Cera carnauba y Agua purificada.

15.2 Incompatibilidades
Ninguna conocida.

15.3 Tiempo de vida útil
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

15.4 Precauciones especiales de conservación
Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

15.5 Naturaleza y contenido del envase
Caja de cartón con 30 grageas en empaque blíster de aluminio PVDC/PVC-PVDC color blanco.

15.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación
Sin requisitos específicos.

Fabricado por: PFIZER ITALIA S.R.L. – Italia.

Teléfono: +511-6152100 (Perú); +591-2-2112202 (Bolivia)

LLD_Per_USPI_LAB-0098-21.0_23Nov2021_v1