

AROMASIN
EXEMESTANO
Comprimidos recubiertos

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Profesional

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo: Exemestano 25 mg; Manitol 26,00 mg; Hipromelosa 1,500 mg; Polisorbato (80) 0,125 mg; Crospovidona 2,125 mg; Sílica hidratada coloidal 0,125 mg; Celulosa microcristalina 4,625 mg; Almidón glicolato sódico (tipo A) 2,375 mg; Estearato de magnesio 0,625 mg.

Recubrimiento: Sacrosa 30,190 mg; Hipromelosa 1,810 mg; Simeticona (emulsión) 0,009 mg; Macrogol (6000) 0,181 mg; Carbonato de magnesio 1,157 mg; Dióxido de titanio (E171) 3,453 mg; Metil parabeno 0,003 mg; Alcohol polivinílico 0,697 mg; Cera de ésteres cetílicos c.s.; Talco c.s.; Cera carnauba c.s.; Agua purificada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonista hormonal. Inhibidor esteroide de la aromatasa.

INDICACIONES

Aromasin está indicado en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama temprano invasivo, con receptores de estrógenos positivos (RE+), que recibieron previamente entre dos y tres años de tratamiento con tamoxifeno.

Aromasin está indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, en las que la enfermedad ha progresado luego del tratamiento con antiestrógenos. No se ha demostrado la eficacia en pacientes con receptores de estrógenos negativos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: L02B G06

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

El exemestano es un inhibidor esteroide irreversible de la aromatasa, estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenediona. En la mujer postmenopáusica los estrógenos se producen primariamente, en los tejidos periféricos a través de la conversión de los andrógenos en estrógenos por medio de la enzima aromatasa. La pérdida de estrógenos mediante la inhibición de la aromatasa es un tratamiento efectivo y selectivo para el cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas, el exemestano disminuye significativamente las concentraciones séricas de estrógeno, comenzando con dosis de 5 mg, hasta alcanzar el efecto de máxima supresión (>90%) con una dosis de 10 a 25 mg. En pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, tratadas con dosis diarias de 25 mg, la aromatización total en el organismo se redujo en un 98%.

El exemestano no posee actividad progestágena o estrogénica. Con altas dosis se ha observado una leve actividad androgénica, probablemente debida al 17-hidro derivado. En ensayos con múltiples dosis diarias, el exemestano no tuvo efectos detectables en la biosíntesis suprarrenal de cortisol o aldosterona, medidas antes o después de un estímulo con ACTH, demostrando así su selectividad respecto a otras enzimas involucradas en la esteroideogénesis.

No es necesaria, por lo tanto, la terapia sustitutiva con glucocorticoides o mineralocorticoides. Incluso con pequeñas dosis se ha observado un leve incremento, no dependiente de la dosis, de LH y FSH séricas. Sin embargo, este efecto es esperable por su farmacología y, probablemente, sea el resultado de la retroalimentación a nivel hipofisario debido a la reducción de los niveles estrogénicos que estimula la secreción hipofisaria de gonadotrofinas en mujeres postmenopáusicas.

Eficacia Clínica y seguridad

Tratamiento Adyuvante del cáncer de mama temprano

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (IES), realizado en 4724 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama primario con receptor de estrógeno positivo o desconocido, las pacientes que habían permanecido libres de enfermedad después de recibir terapia adyuvante con tamoxifeno durante 2 a 3 años fueron aleatorizadas a recibir de 3 a 2 años de exemestano (25 mg/día) o tamoxifeno (20 o 30 mg/día) completando un total de 5 años de terapia hormonal.

IES - mediana de seguimiento de 52 meses

Luego de una mediana de duración de tratamiento de aproximadamente 30 meses y una mediana de seguimiento de aproximadamente 52 meses, los resultados demostraron que el tratamiento secuencial con exemestano luego de 2 a 3 años de terapia adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) en comparación con la continuación de la terapia con tamoxifeno. El análisis mostró que, en el período de estudio observado, el exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 24% en comparación con el tamoxifeno (coeficiente de riesgo 0,76; $p = 0,00015$). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la SLE fue evidente independientemente del estado ganglionar o la quimioterapia previa.

El exemestano también redujo significativamente el riesgo de cáncer de mama contralateral (coeficiente de riesgo 0,57; $p = 0,04158$).

En toda la población de estudio, se observó una tendencia a una mejor sobrevida global para el exemestano (222 muertes) en comparación con el tamoxifeno (262 muertes), con un coeficiente de riesgo de 0,85 (prueba de log-rank: $p = 0,07362$), lo que representa una reducción del 15% en el riesgo de muerte a favor del exemestano. Se observó una reducción estadísticamente significativa del 23% en el riesgo de muerte (coeficiente de riesgo para la supervivencia global 0,77; prueba de Wald chi cuadrado: $p = 0,0069$) para el exemestano en comparación con el tamoxifeno al ajustar los factores pronósticos preespecificados (es decir, estado RE, estado de los ganglios, quimioterapia previa, uso de TRH y uso de bifosfonatos).

Principales resultados de eficacia a 52 meses en todas las pacientes (población con intención de tratar) y en las pacientes con receptores de estrógenos positivos.

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

* Prueba de log-rank; Pacientes RE+ = pacientes con receptores de estrógenos positivos;

^a La sobrevida libre de enfermedad se define como la primera aparición de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa;

^b La sobrevida libre de cáncer de mama se define como la primera aparición de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cáncer de mama;

^c La sobrevida libre de recurrencia a distancia se define como la primera aparición de recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama;

^d La sobrevida global se define como la incidencia de muerte por cualquier causa.

En el análisis adicional para el subgrupo de pacientes con receptor de estrógeno positivo o desconocido, el coeficiente de riesgo de sobrevida global no ajustado fue de 0,83 (prueba de log-rank: $p = 0,04250$), lo que representa una reducción clínica y estadísticamente significativa del 17% en el riesgo de muerte.

Los resultados del subestudio óseo del IES demostraron que las mujeres tratadas con exemestano, después de 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno, experimentaron una reducción moderada en la densidad mineral ósea. En el estudio general, la incidencia de fracturas emergentes de tratamiento evaluada durante el período de 30 meses, fue mayor en pacientes tratadas con exemestano versus tamoxifeno (4,5% y 3,3% correspondientemente, $p = 0,038$).

Los resultados del subestudio del endometrio del IES indican que, después de 2 años de tratamiento, hubo una reducción media del 33% del grosor endometrial en las pacientes tratadas con exemestano en comparación con ninguna variación notable en las pacientes tratadas con tamoxifeno. El engrosamiento endometrial, informado al inicio del tratamiento del estudio, revirtió a la normalidad (<5 mm) para el 54% de las pacientes tratadas con exemestano.

IES - mediana de seguimiento de 87 meses

Luego de una mediana de duración de tratamiento de aproximadamente 30 meses y una mediana de seguimiento de aproximadamente 87 meses, los resultados mostraron 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 SLE en comparación con la continuación de la terapia con tamoxifeno. Los resultados mostraron que, en el período de estudio observado, el exemestano redujo significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 16% en comparación con el tamoxifeno (coeficiente de riesgo 0,84; $p = 0,002$).

En general, el efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la SLE fue evidente independientemente del estado ganglionar, la quimioterapia previa o la terapia hormonal. La significancia estadística no se mantuvo en unos pocos subgrupos de tamaño muestral pequeño. Estos mostraron una tendencia a favor del exemestano en pacientes con más de 9 ganglios positivos o con quimioterapia CMF (ciclofosfamida-metotrexato-fluorouracil) previa. Se observó una tendencia que no fue estadísticamente significativa a favor del tamoxifeno en pacientes con estado ganglionar desconocido, otra quimioterapia previa, así como en pacientes con terapia hormonal previa desconocida o inexistente.

Además, el exemestano también prolongó significativamente la sobrevida libre de cáncer de mama (coeficiente de riesgo 0,82; $p = 0,00263$) y la sobrevida libre de recurrencia a distancia (coeficiente de riesgo 0,85; $p = 0,02425$).

El exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral, aunque el efecto ya no fue estadísticamente significativo en este período de estudio observado (coeficiente de riesgo 0,74; $p = 0,12983$). En toda la población de estudio, se observó una tendencia a una mejor sobrevida global para el exemestano (373 muertes) en comparación con tamoxifeno (420 muertes), con un coeficiente de riesgo de 0,89 (prueba de Long Rank: $p = 0,08972$), lo que representa una reducción del riesgo del 11% de muerte a favor del exemestano. Al ajustar por los factores preespecificados (es decir, estado de RE, estado ganglionar, quimioterapia previa, uso de THS y uso de bifosfonatos), se observó una reducción estadísticamente significativa del 18% en el riesgo de muerte (coeficiente de riesgo para la sobrevida global 0,82; Prueba de Wald chi cuadrado: $p=0,0082$) para exemestano en comparación con tamoxifeno en toda la población de estudio.

En el análisis adicional para el subgrupo de pacientes con RE positivo o desconocido, el coeficiente de riesgo de sobrevida global no ajustado fue de 0,86 (prueba 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 indican que el tratamiento con exemestano durante 2 a 3 años después de 3 a 2 años de tratamiento con tamoxifeno aumentó la pérdida ósea durante el tratamiento (% de cambio promedio desde el inicio para la DMO a los 36 meses: -3,37 [columna vertebral], - 2,96 [cadera total] para exemestano y -1,29 [columna vertebral], 2,02 [cadera total], para tamoxifeno). Sin embargo, al final del período de 24 meses posterior al tratamiento, hubo diferencias mínimas en el cambio en la DMO desde el inicio para ambos grupos de tratamiento, el grupo de tamoxifeno tuvo reducciones finales ligeramente mayores en la DMO en todos los sitios (% de cambio promedio desde el inicio para la DMO en 24 meses después del tratamiento -2,17 [columna vertebral], -3,06 [cadera total] para exemestano y -3,44 [columna vertebral], -4,15 [cadera total] para tamoxifeno).

Todas las fracturas informadas durante el tratamiento y durante el seguimiento fueron significativamente mayores en el grupo de exemestano que en el tamoxifeno (169 [7,3%], versus 122 [5,2%]; $p=0,004$), pero no se observó diferencia en el número de fracturas reportado como osteoporótico.

IES - seguimiento final de 119 meses

Después de una mediana de duración del tratamiento de aproximadamente 30 meses y una mediana de seguimiento de aproximadamente 119 meses, los resultados mostraron 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 SLE en comparación con continuación de la terapia con tamoxifeno. El análisis mostró durante el período de estudio observado, que el exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 14% en comparación con el tamoxifeno (coeficiente de riesgo 0,86; $p = 0,00393$). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la SLE fue evidente independientemente del estado ganglionar o la quimioterapia previa.

El exemestano también prolongó significativamente la sobrevida libre de cáncer de mama (coeficiente de riesgo 0,83; $p < 0,00152$) y la sobrevida libre de recurrencia a distancia (coeficiente de riesgo 0,86; $p = 0,02213$). El exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral; sin embargo, el efecto ya no fue estadísticamente significativo (coeficiente de riesgo 0,75; $p = 0,10707$).

En toda la población de estudio, la sobrevida global no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos: 467 muertes (19,9%) ocurrieron en el grupo de exemestano y 510 muertes (21,5%) en el grupo de tamoxifeno (coeficiente de riesgo 0,91; $p=0,15737$, no ajustado para pruebas múltiples). Para el subgrupo de pacientes con

RE positivo o desconocido, el coeficiente de riesgo de sobrevida global no ajustado fue de 0,89 (prueba de log-rank: p=0,07881) en el grupo del exemestano en relación con el grupo del tamoxifeno.

En toda la población de estudio, se observó una reducción estadísticamente significativa del 14% en el riesgo de muerte (coeficiente de riesgo para SG 0,86; prueba de Wald chi cuadrado: p=0,0257) para exemestano en comparación con tamoxifeno cuando se ajustó para los factores preespecificados (es decir, estado RE, estado ganglionar, quimioterapia previa, uso de THS y uso de bifosfonatos).

Se observó una menor incidencia de otros cánceres primarios (no de mama) secundarios en pacientes tratadas con exemestano en comparación con pacientes tratadas solo con tamoxifeno (9,9% versus 12,4%).

En el estudio principal, que tuvo una mediana de seguimiento en todas las participantes de 119 meses (0 – 163,94) y una mediana de duración del tratamiento con exemestano de 30 meses (0 – 40,41), se informó incidencia de fracturas óseas en 169 (7,3%) pacientes en el grupo del exemestano en comparación con 122 (5,2%) pacientes en el del grupo tamoxifeno (p = 0,004).

Resultados de eficacia del IES en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano (ITT)

	N°. de eventos		Coeficiente de riesgo	
	Exemestano	Tamoxifeno	Coeficiente de riesgo	Valor-p
Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 34,5 meses				
Sobrevida libre de enfermedad ^{Error! Reference source not found.}	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Sobrevida libre de cáncer de mama ^{Error! Reference source not found.}	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Cáncer de mama contralateral	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Sobrevida libre de recurrencia a distancia ^{Error! Reference source not found.}	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Sobrevida Global ^{Error! Reference source not found.}	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 52 meses				
Sobrevida libre de enfermedad ^{Error! Reference source not found.}	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Sobrevida libre de cáncer de mama ^{Error! Reference source not found.}	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Cáncer de mama contralateral	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Sobrevida libre de a distancia ^{Error! Reference source not found.}	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Sobrevida Global ^{Error! Reference source not found.}	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 87 meses				
Sobrevida libre de enfermedad ^{Error! Reference source not found.}	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Sobrevida libre de cáncer de mama ^{Error! Reference source not found.}	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Cáncer de mama contralateral	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Sobrevida libre de recurrencia a distancia ^{Error! Reference source not found.}	353	409	0,85 ((95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Sobrevida Global ^{Error! Reference source not found.}	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 119 meses				
Sobrevida a libre de enfermedad ^{Error! Reference source not found.}	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Sobrevida i libre de cáncer de mama ^{Error! Reference source not found.}	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Cáncer de mama contralateral	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Sobrevida libre de recurrencia a distancia ^{Error! Reference source not found.}	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Sobrevida Global ^{Error! Reference source not found.}	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

IC = intervalo de confianza; IES = Estudio de Exemestano Intergrupar; ITT = intención de tratar.

a. La sobrevida libre de enfermedad se define como la primera aparición de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.

b. La sobrevida libre de cáncer de mama se define como la primera aparición de recurrencia local a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cáncer de mama.

c. La sobrevida libre de recurrencia a distancia se define como la primera aparición de recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama.

d. La sobrevida global se define como la muerte por cualquier causa.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado y revisado por pares, el exemestano a la dosis diaria de 25 mg, ha demostrado una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia, del tiempo hasta la progresión (TTP), y del tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TTF), en comparación con un tratamiento hormonal estándar con acetato de megestrol en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que habían progresado después del tratamiento con tamoxifeno o durante el mismo, ya sea como terapia adyuvante o como tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral del exemestano, el exemestano se absorbe rápidamente. La fracción de la dosis absorbida en el tracto gastrointestinal es alta. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta en humanos, aunque se anticipa que estará limitada por un extenso efecto de primer paso. Un efecto similar resultó en una biodisponibilidad absoluta en ratas y perros del 5%. Después de una dosis única de 25 mg, se alcanzan niveles plasmáticos máximos de 18 ng/mL después de 2 horas. La ingesta concomitante con alimentos aumenta la biodisponibilidad en un 40%.

Distribución

El volumen de distribución del exemestano, no corregido por la biodisponibilidad oral, es de aproximadamente 20000 L. La cinética es lineal y la vida media de eliminación terminal es de 24 horas. La unión a las proteínas plasmáticas es del 90% y es independiente de la concentración. El exemestano y sus metabolitos no se unen a los glóbulos rojos.

Exemestano no se acumula de forma inesperada después de dosificaciones repetidas.

Eliminación

El exemestano es metabolizado por oxidación del resto metileno en la posición 6, por la isoenzima CYP3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto por aldo-ceto reductasa seguida de conjugación. El clearance del exemestano es de aproximadamente 500 L/h, no corregido por la biodisponibilidad oral. Los metabolitos están inactivos o la inhibición de la aromatasas es menor que el compuesto original. La cantidad excretada sin cambios en la orina es el 1% de la dosis. En orina y heces, se eliminaron cantidades iguales (40%) de exemestano marcado con ¹⁴C en una semana.

Poblaciones especiales

Edad

No se ha observado una correlación significativa en la exposición sistémica del exemestano y la edad de los sujetos.

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal severa (CL_{cr} menor a 30 mL/min), la exposición sistémica al exemestano fue 2 veces más alta en comparación con los voluntarios sanos. En base al perfil de seguridad del exemestano, no se considera necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia moderada a severa, la exposición al exemestano es 2 a 3 veces más alta, en comparación con las voluntarias sanas. En base al perfil de seguridad del exemestano, no se considera necesario un ajuste de dosis.

Datos de seguridad preclínicos

Estudios toxicológicos

Los hallazgos en los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas y perros fueron generalmente atribuibles a la actividad farmacológica del exemestano, como los efectos sobre los órganos reproductivos y órganos accesorios. Otros efectos toxicológicos (en el hígado, los riñones o el sistema nervioso central) se observaron solo con exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia 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 de micronúcleos de ratón. Aunque el exemestano fue clastogénico en linfocitos *in vitro*, no fue clastogénico en dos estudios *in vivo*.

Toxicología reproductiva

El exemestano fue embriotóxico en ratas y conejos a niveles de exposición sistémica similares a los obtenidos en humanos a 25 mg/día. No hubo evidencia de 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 finalizó en la semana 92, debido a la muerte prematura por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, se observó un aumento en la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos sexos a dosis intermedias y altas (150 y 450 mg/kg/día). Se considera que este hallazgo está relacionado con la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratones, pero no en estudios clínicos. También se observó un aumento en la incidencia de adenomas tubulares renales en ratones macho a la dosis alta (450 mg/kg/día). Se considera que este cambio es específico de especie y género y se produjo a una dosis que representa una exposición 63 veces mayor que la dosis terapéutica humana. Ninguno de estos efectos observados se considera clínicamente relevante para el tratamiento de pacientes con exemestano.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Pacientes adultas y ancianas:

La dosis recomendada del exemestano es un comprimido de 25 mg, ingerido una vez por día, preferentemente después de una comida.

En las mujeres con cáncer de mama temprano, el tratamiento con Aromasin debe continuar hasta completar cinco años de terapia combinada secuencial endócrina adyuvante (tamoxifeno seguido de exemestano), o antes si se produce una recaída tumoral.

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

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver Farmacocinética).

Niños:

No está recomendado su uso en niños.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus excipientes.

En mujeres premenopáusicas y en mujeres embarazadas o que estén amamantando.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El exemestano no debe administrarse en mujeres premenopáusicas. Por lo tanto, siempre que sea clínicamente apropiado, el estado posmenopáusico debe determinarse mediante la evaluación de los niveles de LH, FSH y estradiol.

El exemestano debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Los comprimidos de exemestano contienen sacarosa y no deben administrarse a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa.

Los comprimidos de exemestano contienen metil-para-hidroxibenzoato que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).

El exemestano es un potente agente reductor de estrógenos, y se ha observado una reducción en la densidad mineral ósea (DMO) y un aumento de la tasa de fracturas después de la administración (ver Farmacodinamia).

Al comienzo del tratamiento adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis o en riesgo de osteoporosis deben someterse a una evaluación de salud mineral ósea basal basada en las guías y prácticas clínicas actuales. Los pacientes con enfermedad avanzada deben evaluar su densidad mineral ósea caso por caso. Aunque los datos adecuados para mostrar los efectos de la terapia en el tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea causada por exemestano no están disponibles, los pacientes tratados con exemestano deben controlarse cuidadosamente y el tratamiento o la profilaxis de la osteoporosis debe iniciarse en pacientes en riesgo.

Se debe considerar la evaluación de rutina de 25 niveles de vitamina D hidroxilada antes del inicio del tratamiento con inhibidores de la aromatasas, debido a la alta prevalencia de deficiencia severa en mujeres con cáncer de mama temprano. Las mujeres con deficiencia de vitamina D deben recibir suplementos con vitamina D.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, lo que lo hace esencialmente libre de sodio.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La evidencia *in vitro* demostró que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 CYP3A4 y por medio de aldo-ceto reductasas (ver Farmacocinética) y no inhibe ninguna de las isoenzimas CYP principales. En un estudio farmacocinético clínico, la inhibición específica del CYP 3A4 por el ketoconazol no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética del exemestano.

En un estudio de interacción con rifampicina, un potente inductor de CYP450, a una dosis de 600 mg diarios y una dosis única de exemestano 25 mg, el ABC de exemestano se redujo en un 54% y la C_{máx} en un 41%. Dado que no se ha evaluado la relevancia clínica de esta interacción, la administración conjunta de medicamentos, como rifampicina, anticonvulsivantes (por ejemplo, fenitoína y carbamazepina) y preparaciones herbales que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) que se sabe que inducen CYP3A4, pueden reducir la eficacia del exemestano.

El exemestano debe usarse con precaución con medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 y que tienen una ventana terapéutica estrecha. No existe experiencia clínica sobre el uso concomitante de exemestano con otros medicamentos contra el cáncer.

El exemestano no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contienen estrógenos, ya que estos impedirían su acción farmacológica.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre los embarazos expuestos al exemestano. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos de Seguridad preclínicos). El exemestano, por lo tanto, está contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se tiene conocimiento de que el exemestano sea excretado en la leche humana. El exemestano no debe ser administrado en mujeres en lactancia

Mujeres peri-menopáusicas o con potencial reproductivo

El médico debe analizar la necesidad de una anticoncepción adecuada en las mujeres que tengan la posibilidad de quedarse embarazadas, incluidas las mujeres que son peri-menopáusicas o que han quedado recientemente posmenopáusicas, hasta que su estado posmenopáusico esté completamente establecido (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El exemestano tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se ha informado letargia, somnolencia, astenia y mareos con el uso del exemestano. Se debe informar a los pacientes que, si ocurren estos eventos, sus capacidades físicas y/o mentales requeridas para operar maquinaria o conducir un automóvil pueden verse afectadas.

REACCIONES ADVERSAS

El exemestano fue generalmente bien tolerado en todos los estudios y en los ensayos clínicos realizados con una dosis de 25 mg/día, y los efectos adversos fueron generalmente leves a moderados.

La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue de 7,4% en las pacientes con cáncer de mama temprano, que recibieron tratamiento adyuvante con exemestano luego de la terapia adyuvante inicial con tamoxifeno.

Las reacciones adversas reportadas más comúnmente fueron: sofocos (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

La tasa de discontinuación debida a eventos adversos fue de 2,8% en la población general de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron: sofocos (14%) y náuseas (12%).

La mayoría de las reacciones adversas pueden ser atribuidas a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (por ejemplo, sofocos).

Las reacciones adversas reportadas de estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización están enumeradas a continuación por la clasificación de órganos del sistema 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 $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), Muy Raro ($< 1/10.000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Desórdenes de la sangre y el sistema linfático

Muy común: Leucopenia (**)

Común: Trombocitopenia (**)

Desconocido: Disminución del recuento de linfocitos (**)

Desórdenes del sistema inmune

Poco común: Hipersensibilidad

Desórdenes del metabolismo y la nutrición

Común: Anorexia

Desórdenes psiquiátricos

Muy común: Depresión, insomnio

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: Cefalea, mareo

Común: Síndrome de túnel carpiano, parestesia

Raros: Somnolencia

Desórdenes vasculares

Muy común: Sofocos

Desórdenes gastrointestinales

Muy común: Dolor abdominal, náuseas

Común: Vómitos, diarrea, constipación, dispepsia

Desórdenes hepatobiliares

Raros: hepatitis^(†), hepatitis colestásica^(†)

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo

Muy común: Hiperhidrosis

Común: Alopecia, rash cutánea, urticaria, prurito

Raros: Pustulosis exantémica aguda generalizada^(†)

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy común: dolor articular y musculoesquelético^(*)

Común: Fractura, osteoporosis

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración

Muy común: Dolor, fatiga

Común: Edema periférico, astenia

Laboratorio

Muy común: Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

(*) Incluye artralgia, y en menor frecuencia dolor en las extremidades, osteoartritis, dolor en la espalda, artritis, mialgia y rigidez de las articulaciones.

(**) En pacientes con cáncer de mama avanzado, rara vez se ha informado de trombocitopenia y leucopenia. Se ha observado una disminución ocasional de los linfocitos en aproximadamente el 20% de los pacientes que reciben exemestano, particularmente en pacientes con linfopenia preexistente; sin embargo, los valores medios de linfocitos en estos pacientes no cambiaron significativamente con el tiempo y no se observó un aumento correspondiente en las infecciones virales. Estos efectos no se han observado en pacientes tratados en los primeros estudios de cáncer de mama.

(†) Frecuencia calculada por la regla de 3/X.

La siguiente tabla presenta la frecuencia de eventos adversos y enfermedades preespecificados en el estudio de cáncer de mama temprano Intergroup Exemestane Study (IES), independientemente de la causalidad, informada en pacientes que reciben terapia de prueba y hasta 30 días después de la finalización de la terapia de prueba.

Reacciones Adversas y enfermedades	Exemestano (N = 2249)	Tamoxifeno (N = 2279)
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%)

Reacciones Adversas y enfermedades	Exemestano (N = 2249)	Tamoxifeno (N = 2279)
Aumento de la sudoración	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginecológicas	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%)
Otros cánceres primarios	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vómitos	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Desórdenes visuales	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolismo	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fractura osteoporótica	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto de miocardio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

En el estudio IES, la frecuencia de eventos cardíacos isquémicos en los grupos de tratamiento con exemestano y tamoxifeno fue de 4,5% versus 4,2%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas para ningún evento cardiovascular individual, incluida la hipertensión (9,9% versus 8,4%), infarto de miocardio (0,6% versus 0,2%) e insuficiencia cardíaca (1,1% versus 0,7%).

En el estudio IES, el exemestano se asoció con una mayor incidencia de hipercolesterolemia en comparación con el tamoxifeno (3,7% versus 2,1%).

En un estudio separado, doble ciego, aleatorizado en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama temprano con bajo riesgo tratadas con exemestano (N=73) o placebo (N=73) durante 24 meses, el exemestano se asoció con una reducción media promedio de 7-9% en el colesterol HDL en plasma, versus un aumento del 1% con placebo. También hubo una reducción del 5-6% en la apolipoproteína A1 en el grupo de exemestano versus 0-2% para el placebo. El efecto sobre los otros parámetros lipídicos analizados (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína B y lipoproteína A) fue muy similar en los dos grupos de tratamiento. La importancia clínica de estos resultados no está clara.

En el estudio IES, se observó úlcera gástrica con mayor frecuencia en el grupo del exemestano en comparación con el tamoxifeno (0,7% versus < 0,1%). La mayoría de los pacientes en el grupo del exemestano con úlcera gástrica recibieron tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o tenían antecedentes previos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han efectuado ensayos con dosis únicas de hasta 800 mg de exemestano en mujeres voluntarias sanas y, de hasta 600 mg, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, siendo dichas dosis bien toleradas. Se desconoce la dosis única de exemestano que pueda poner en riesgo la vida. En ratas y perros, se observó letalidad luego de la administración de dosis orales únicas, equivalentes a 2000 y 4000 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos con una base de mg/m². No hay un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. Se debe apelar a medidas de sostén general incluyendo monitoreo de signos vitales y observación estrecha del paciente, si estuviera indicado.

En Uruguay: En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT al teléfono 1722.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C). Proteger de la luz y de la humedad.

PRESENTACIÓN

Aromasin se presenta en: Envases con 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Elaborado en: Pfizer Italia S.r.l., Ascoli Piceno, Italia.

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A.

Dr. Luis Bonavita 1266 oficina 504, Montevideo.
DT: QF Laura Conti.

LPD: 14/Febrero/2022