Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto:	Exemestano Tabletas
Fecha de CDS que reemplaza:	07 de Septiembre de 2017
Fecha Efectiva:	03 de Junio de 2021
Versión CDS:	11.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO
AROMASIN.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada tableta contiene 25 mg de exemestano.

3. FORMA FARMACÉUTICA
Tabletas recubiertas

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de mama en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.

Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de mama avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos antiestrógenicos ya sean inhibidores con esteroides de la aromatasa o progestina.

Aromasin está indicado para el tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.

Aromasin está indicado para el tratamiento de cáncer de mama avanzado de mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad muestra avance después de tratamiento con tamoxifeno.

Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas.

4.2 Posología y método de Administración

Pacientes adultos y ancianos

La dosis recomendada de exemestano es de una tableta de 25 mg una vez al día, de preferencia después de una comida.

En pacientes con cáncer de mama incipiente, el tratamiento con exemestano debe continuarse hasta completar cinco años de terapia endocrina adyuvante, o hasta cuando sobrevenga la recurrencia local o a distancia o un nuevo cáncer de mama contralateral.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano debe continuarse hasta cuando se haga evidente el avance del tumor.

Insuficiencia renal o hepática

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

4.3 Contraindicaciones

El exemestano está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de sus excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

A causa de su modo de acción, no deberá administrarse exemestano a mujeres en estado endocrino premenopáusico.

No se debe administrar conjuntamente el exemestano con productos que contengan estrógenos ya que éstos podrían anular su acción farmacológica.

Dado que el exemestano es un potente agente que disminuye los estrógenos, es de esperar que se reduzca la densidad mineral ósea. Durante el tratamiento adyuvante con exemestano, a las mujeres que tienen osteoporosis o están en riesgo de osteoporosis, se les debe valorar formalmente la densidad mineral ósea por medio de densitometría ósea, al comienzo del tratamiento. Las pacientes tratadas con exemestano deben someterse a estrecha vigilancia e iniciarse tratamiento para osteoporosis cuando se considere apropiado.

Antes del inicio del tratamiento inhibidor de aromatasa debe considerarse la evaluación de rutina de los niveles de 25-hidroxi vitamina D debido a la alta prevalencia de la deficiencia severa asociada en mujeres con cáncer prematuro de mama (CPM). Las mujeres con deficiencia de Vitamina D deben recibir suplementación con Vitamina D.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las evidencias *in vitro* mostraron que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y las aldocetorreductasas y no inhibe ninguna de las principales isoenzimas del CYP. En un estudio de farmacocinética clínica, la inhibición específica del

CYP3A4 por el ketoconazol no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética del exemestano.

Si bien se observaron efectos farmacocinéticos en un estudio de interacción farmacocinética con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, la actividad farmacológica (es decir, la supresión de los estrógenos) no se vio afectada y no se requirieron ajustes.

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 causarle daño al feto. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (Consulte la sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el exemestano se secreta en la leche humana. Las mujeres que están lactando no deben usar exemestano.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias
No se ha hecho una evaluación sistemática del efecto del exemestano sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

4.8 Efectos indeseables

Estudios clínicos:

El exemestano fue generalmente bien tolerado en todos los estudios y en los estudios clínicos, que se llevaron a cabo con exemestano 25 mg/día, los eventos adversos fueron en general de intensidad leve a moderada.

El índice de abandono del tratamiento a causa de eventos adversos fue de 7,4% en pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron tratamiento adyuvante con exemestano después de la terapia adyuvante inicial con tamoxifeno. Las reacciones adversas que se reportaron con mayor frecuencia fueron sofocos (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

El índice de abandono del tratamiento a causa de eventos adversos fue de 2,8% en la población global de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia fueron sofocos (14%) y náuseas (12%).

La mayoría de las reacciones adversas se pueden atribuir a las consecuencias farmacológicas normales de la privación de estrógenos (p.ej., sofocos).

Los eventos adversos relacionados con medicamentos que ocurrieron durante los ensayos clínicos se enumeran a continuación. También se incluyen datos de la vigilancia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación dentro de cada Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) de MedDRA por orden decreciente de gravedad médica.

Tabla 1. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos de Sistema inmunológico	Hipersensibilidad*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Depresión Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareo Síndrome de túnel del carpo Parestesia*
Trastornos vasculares	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Nausea Vómito Diarrea Constipación Dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis* Hepatitis colestásica*
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Pustulosis exantematosa aguda generalizada* Erupción Hiperhidrosis Alopecia Urticaria* Prurito*
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Fracturas Osteoporosis Dolor de articulaciones y musculoesquelético Dedo en gatillo* Tenosinovitis estenosante *
Trastornos generales y condiciones en el sitio de aplicación	Dolor Fatiga Edema periférico
Investigaciones	Incremento de enzimas hepáticas Incremento de bilirrubina sérica Incremento de fosfatasa alcalina sérica

(*) Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) identificada después de la comercialización.
(a) Incluye: artralgia y, con menor frecuencia, dolor en las extremidades, osteoartritis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez de las articulaciones.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, se ha observado una reducción ocasional del recuento de linfocitos en aproximadamente el 20% de las pacientes que reciben

exemestano, en especial las que tienen una linfopenia preexistente. No obstante, los valores promedio del recuento de linfocitos en estas pacientes no presentaron cambios significativos en el tiempo ni se observó un aumento correspondiente de la incidencia de infecciones virales.

En el estudio de cáncer de mama temprano, la frecuencia de eventos cardiacos isquémicos en los grupos de tratamiento con exemestano y con tamoxifeno fue de 4,5% frente a 4,2%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los eventos cardiovasculares individuales incluidos hipertensión (9,9% frente a 8,4%), infarto del miocardio (0,6% frente a 0,2%) e insuficiencia cardiaca (1,1% frente a 0,7%).

En el estudio de cáncer de mama temprano, se observó úlcera gástrica con frecuencia ligeramente más alta en el grupo de exemestano que en el de tamoxifeno (0,7% frente a <0,1%). La mayoría de las pacientes en tratamiento con exemestano que presentaron úlcera gástrica recibieron tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o tenían antecedentes de esta patología.

4.9 Sobredosis

Se han realizado estudios clínicos en los cuales el exemestano se ha administrado en dosis de hasta 800 mg en una sola dosis a voluntarias sanas y hasta 600 mg al día a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosificaciones fueron bien toleradas. En ratas y perros se observó letalidad después de dosis únicas orales equivalentes a 2000 y 4000 veces, respectivamente, la dosis humana recomendada basada en mg/m^2. No existe un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento tiene que ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Esteroide inhibidor de las aromatasas; agente antineoplásico.

El exemestano es un esteroide inhibidor irreversible de la aromatasa, emparentado estructuralmente con la androstenediona que es su sustrato natural. En mujeres posmenopáusicas los estrógenos se producen sobre todo a partir de la conversión de andrógenos a estrógenos por la actividad de la enzima aromatasa en los tejidos periféricos. La deprivación de estrógenos causada por la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento efectivo y selectivo para el cáncer de mama dependiente de hormonas en mujeres posmenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas el exemestano administrado por vía oral reduce en grado significativo las concentraciones séricas de estrógenos a partir de una dosis de 5 mg, alcanzándose la máxima supresión ($\geq$90%) con una dosis de 10-25 mg. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con la dosis diaria de 25 mg la aromatización completa del organismo se redujo en 98 %.

El exemestano no posee actividad estrogénica o progestacional. Principalmente en dosis altas se ha observado una actividad androgénica leve, quizá debida al derivado 17-hidro. En estudios de múltiples dosis diarias el exemestano no tuvo efectos detectables sobre la biosíntesis suprarrenal del cortisol o la aldosterona, medidos antes o después de la

estimulación con ACTH, con lo cual se demostró su selectividad en lo que respecta a las demás enzimas implicadas en la vía de la esteroidogénesis. Estos hallazgos indican que no se justifica la terapia de reemplazo con glucocorticoides o mineralocorticoides.

Incluso con dosis bajas se ha observado un ligero incremento no dependiente de la dosis en los niveles séricos de LH y FSH. Con todo, este efecto de clase farmacológica es esperable y quizá resulte de la retroalimentación en el nivel de la hipófisis debido a la reducción de los niveles de estrógenos que estimulan la secreción hipofisiaria de las gonadotropinas (también en las mujeres posmenopáusicas).

Estudios clínicos

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama incipiente

En un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorio (Estudio Intergrupos de Exemestano [EIE]) en el que participaron 4724 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama primario positivo o desconocido para receptores de estrógenos que habían permanecido libres de enfermedad después de recibir terapia adyuvante con tamoxifeno durante 2 a 3 años, se distribuyeron al azar para recibir exemestano (25 mg/día) o tamoxifeno (20 o 30 mg/día) durante 3 a 2 años hasta completar un total de 5 años de terapia hormonal.

Mediana de seguimiento de 35 meses (Análisis de eficacia primaria)

Después de una duración mediana de la terapia de alrededor de 27 meses y una mediana del seguimiento de cerca de 35 meses, los resultados mostraron que el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de terapia adyuvante con tamoxifeno se asoció mejora significativa tanto clínica como estadística de la supervivencia libre de enfermedad-SLE (Disease Free Survival-DFS por sus siglas en inglés) comparado con la continuación de la terapia con tamoxifeno. El análisis demostró que en el periodo de estudio observado el exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en 31% comparado con el tamoxifeno (cociente de riesgo 0,69; p = 0,00003). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la SLE se hizo aparente sin importar el estado de los ganglios linfáticos o el antecedente de quimioterapia.

El exemestano también redujo en grado significativo el riesgo de cáncer de mama contralateral (cociente de riesgo 0,32, p = 0,0034) y prolongó significativamente supervivencia libre de cáncer de mama (cociente de riesgo 0,65, p<0,00001) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (cociente de riesgo 0,70, p = 0,00083).

En el momento del análisis la supervivencia global no difirió en grado significativo en los dos grupos, presentándose 116 muertes en el grupo de exemestano y 137 en el grupo de tamoxifeno (cociente de riesgo 0,86, p = 0,23).

En las pacientes tratadas con exemestano se observó una menor incidencia de otros segundos cánceres primarios (no de mama) frente a los pacientes tratados con tamoxifeno (2,2% frente a 3,5%).

Mediana de seguimiento de 52 meses

Después de una duración mediana de terapia de cerca de 30 meses y una mediana de seguimiento de cerca de 52 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 de la SLE comparada con la continuación de terapia con tamoxifeno. El análisis mostró que durante el periodo de estudio el exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 24% comparado con tamoxifeno (HR-cociente de riesgo 0,76, p = 0,00015). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la SLE se hizo aparente sin importar el estado de los ganglios o el antecedente de quimioterapia.

El exemestano también redujo en grado significativo el riesgo de cáncer de mama contralateral (cociente de riesgo 0,57, p = 0,04158), prolongó significativamente la supervivencia libre de cáncer de mama (cociente de riesgo 0,76, p = 0,00041) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (cociente de riesgo 0,83, p = 0,02621).

En la población total del estudio se observó una tendencia hacia una mejora en la supervivencia global con exemestano (222 muertes) comparado con tamoxifeno (262 muertes), con un cociente de riesgo de 0,85 (prueba de rango logarítmico: p = 0,07362), lo cual representó una reducción de 15% del riesgo de muerte en favor del exemestano. No obstante, para el subgrupo de pacientes con estado positivo o desconocido de receptores de estrógenos, el cociente de riesgo no ajustado para la supervivencia global fue de 0,83 (prueba de rango logarítmico: p = 0,04250), lo cual representó una reducción clínica y estadísticamente significativa de 17% del riesgo de muerte.

En el total de la población del estudio, se observó una reducción estadísticamente significativa de 23% del riesgo de muerte (cociente de riesgo para la supervivencia global 0,77; prueba de Chi cuadrado de Wald: p = 0,0069) con exemestano comparado con tamoxifeno cuando se hizo el ajuste de los factores pronósticos previamente especificados (es decir, estado de receptores estrogénicos, estado de ganglios linfáticos, quimioterapia previa, uso de TRH y uso de bifosfonatos).

Se observó una menor incidencia de otros segundos cánceres primarios (no de mama) en pacientes tratados con exemestano comparados con los pacientes tratados solo tamoxifeno (3,6% frente a 5,3%).

Los resultados preliminares de un estudio secundario endometrial indican que después de 2 años de tratamiento hubo una mediana de reducción del grosor endometrial de un 33% en las pacientes tratadas con exemestano comparadas con la ausencia de variación notoria en las pacientes tratadas con tamoxifeno. El engrosamiento del endometrio, informado al comienzo del tratamiento del estudio, se revirtió al valor normal en 54% de las pacientes tratadas con exemestano.

Mediana de Seguimiento de 87 Meses

Después de una duración mediana del 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 tratamiento adyuvante con tamoxifeno estuvo asociado con una mejoría clínica y estadísticamente significativa de SLE comparado con la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que, durante el periodo de estudio observado, exemestano redujo el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en 16% comparado con tamoxifeno (cociente de riesgos instantáneos

0,84, p = 0,002). El efecto benéfico de exemestano sobre tamoxifeno con relación a SLE fue aparente sin importar el estado de los ganglios o quimioterapia previa.

Exemestano también prolongó significativamente la supervivencia libre de cáncer de mama (cociente de riesgos instantáneos 0,82, p = 0,00263) y extendió la supervivencia libre de recurrencias a distancia (cociente de riesgos instantáneos 0,85, p = 0,02425). Exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral, sin embargo, el efecto ya no fue significativo estadísticamente (cociente de riesgos instantáneos 0,74, p = 0,12983). En toda la población del estudio, se observó para exemestano una tendencia de mejoría de la supervivencia global (373 muertes) comparado con tamoxifeno (420 muertes) con un cociente de riesgos instantáneos de 0,89 (prueba de rango logarítmico: p = 0,08972), que representa un 11% de reducción del riesgo de muerte a favor de exemestano. Sin embargo, para el subconjunto de pacientes con estado positivo para el receptor de estrógeno (RE) o de estado desconocido, el cociente de riesgos instantáneos de supervivencia total no ajustado fue 0,86 (prueba de rango logarítmico: p = 0,04262), lo que representa una reducción del 14% clínica y estadísticamente significativa en el riesgo de muerte.

En toda la población del estudio, una reducción del 18% estadísticamente significativa en el riesgo de muerte (cociente de riesgos instantáneos para supervivencia total 0,82; prueba chi cuadrado de Wald: p = 0,0082) se observó para exemestano comparado con tamoxifeno cuando se ajustaba para los factores pronósticos preestablecidos (es decir, estado RE, estado de los ganglios, quimioterapia previa, utilización de terapia de reemplazo de hormonas (TRH) y utilización de bisfosfonatos).

Se observó una menor incidencia de otros cánceres primarios secundarios (cánceres no de mama) en los pacientes tratados con exemestano comparados con los pacientes tratados únicamente con tamoxifeno (5,6% vs. 7,6%).

Los resultados de un subestudio óseo indicaron 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 (cambio porcentual medio desde la línea de base para la densidad mineral ósea (DMO) a los 36 meses: -3,37 [columna], -2,96 [cadera total] para exemestano y -1,29 [columna], -2,02 [cadera total] para tamoxifeno). Sin embargo, al final del periodo de seguimiento existieron diferencias mínimas entre los grupos de tratamiento en el cambio de la DMO desde la línea de base y el grupo tamoxifeno fue el que presentó reducciones finales levemente mayores en la DMO en todos los sitios (cambio porcentual medio desde la línea de base para DMO a los 24 meses postratamiento-2,17 [columna], -3,06 [cadera total] para exemestano y -3,44 [columna], -4,15 [cadera total] para tamoxifeno).

Seguimiento final de 119 meses

Luego de un tratamiento con una mediana de duración 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 de importancia clínica y estadística en la DFS, en comparación con una continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis demostró que, durante el período observado, el exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 14% en comparación con el tamoxifeno (cociente de riesgos instantáneos de 0,86, p = 0,00393). El efecto beneficioso

del exemestano por encima del tamoxifeno en relación con la SLE fue aparentemente independiente del estado de los ganglios y del tratamiento previo con quimioterapia.

El exemestano también prolongó de manera significativa la supervivencia libre de cáncer de mama (cociente de riesgos instantáneos 0,83, p<0,00152) y la supervivencia libre de recurrencia distante (cociente de riesgos instantáneos 0,86, p = 0,02213). El exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral; sin embargo, su efecto ya no fue estadísticamente significativo (cociente de riesgos instantáneos 0,75, p = 0,10707).

En toda la población del estudio, la supervivencia general no fue 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 (cociente de riesgos instantáneos 0,91, p = 0,15737, no ajustada para análisis múltiples). Para el subgrupo de pacientes con receptor de estrógeno positivo o estado desconocido, el cociente de riesgos instantáneos 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 de importancia estadística en el riesgo de muerte del 14% (cociente de riesgos instantáneos para la OS de 0,86; prueba chi-cuadrado de Wald: p = 0,0257) de las pacientes tratadas con exemestano en comparación con tamoxifeno al ajustarse a los factores pronosticados previamente especificados (es decir, estado de receptor de estrógeno, estado ganglionar, tratamiento previo con quimioterapia, uso de terapia de reemplazo hormonal y uso de bifosfonatos).

Se observó una incidencia más baja de segundos cánceres primarios (es decir, 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 del cáncer de mama avanzado

En un estudio de fase 3 realizado por la EORTC (*Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer*) se comparó al exemestano con el tamoxifeno como tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado. Los resultados indicaron que las pacientes del grupo de tratamiento con exemestano tenían una mediana más larga de sobrevida libre de progresión (PFS-Progression Free Survival por sus siglas en inglés) comparadas con las de tamoxifeno (9,9 meses frente a 5,8 meses) con un cociente de riesgo instantáneo de 0,84 en favor del exemestano (p = 0,028 mediante la prueba de Wilcoxon; p = 0,121 mediante la prueba de logaritmo de categorías). Las pacientes tratadas con exemestano también tuvieron una respuesta porcentual del tumor objetivo más alta que las que recibieron tamoxifeno (44% frente a 31%).

En un estudio clínico aleatorio controlado revisado por pares, el exemestano en dosis diaria de 25 mg demostró una prolongación estadísticamente significativa de la sobrevida, el tiempo a la progresión (TTP-Time to Progression), el tiempo a la falla del tratamiento (TTF-Time to Treatment Failure) comparado con un tratamiento hormonal estándar con acetato de megestrol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que habían avanzado durante o después del 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 con rapidez. La fracción de la dosis que se absorbe del tracto gastrointestinal es alta. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta en seres humanos, aunque se prevé que esté limitada por un extenso efecto de primer paso hepático. Un efecto similar se tradujo en una biodisponibilidad absoluta en ratas y perros de 5%. Después de una dosis única de 25 mg se alcanzan niveles plasmáticos máximos de 17 ng/mL a las 2 horas. La farmacocinética del exemestano es lineal independiente del tiempo y no muestra acumulación inesperada con la administración repetida. La vida media terminal de eliminación del exemestano es de cerca de 24 h. La administración concomitante con los alimentos aumenta la biodisponibilidad del exemestano en cerca de 40%.

Distribución

El volumen de distribución del exemestano, no corregido para la biodisponibilidad oral (V/F), es de cerca de 20.000 L. La unión a las proteínas del plasma es de 90% y es independiente de la concentración. El exemestano y sus metabolitos no se unen a los glóbulos rojos.

Metabolismo y excreción

El exemestano se metaboliza a través de la oxidación de la molécula de metileno de la posición 6 por acción del CYP 3A4 y/o por reducción del grupo 17-ceto por acción de la aldocetorreductasa seguida de conjugación. La depuración del exemestano no corregida para la biodisponibilidad oral (CL/F) es cercana a 500 L/h.

Los metabolitos del exemestano son o bien inactivos o demuestran una inhibición marcadamente menor de la aromatasa que el compuesto primario. Luego de la administración de una dosis de exemestano marcada con ^{14}C se eliminaron cantidades aproximadamente iguales (cercanas a 40%) de radioactividad derivada del fármaco por la orina y las heces en la siguiente semana. Entre 0,1 y 1% de la dosis radioactiva se excretó por la orina en la forma de exemestano ^{14}C sin modificar.

Poblaciones especiales

Edad

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

Insuficiencia renal

En pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (depuración de creatinina < 30 mL/min) la exposición sistémica al exemestano fue 2 veces mayor que la de los voluntarios sanos.

Dado el perfil de seguridad del exemestano, no se considera necesario hacer ajustes de la dosis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con deterioro moderado o grave de la función hepática la exposición al exemestano es 2-3 veces más alta que la de los voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad del exemestano, no se considera necesario hacer ajustes de la dosis.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad aguda

La toxicidad oral aguda del exemestano es baja, con una LD_{50} en roedores >2000 mg/kg y el compuesto fue bien tolerado en perros en dosis de hasta 1000 mg/kg.

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad de dosis repetidas los niveles de efecto no tóxico después de 1 año de tratamiento fueron de 50 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en perros, los cuales arrojan una exposición sistémica cerca de 3 a 6 veces más alta que la observada en seres humanos con dosis de 25 mg/día. En todas las especies examinadas y en los dos sexos hubo efectos sobre los órganos de la reproducción y accesorios que se relacionaron con la actividad farmacológica del exemestano. Otros efectos toxicológicos (en hígado, riñón o sistema nervioso central) se observaron sólo con exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición humana máxima como para indicar poca relevancia para el uso clínico.

Mutagenicidad

El exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células V79 de hámster chino, hepatocitos de rata o ensayo de micronúcleos de ratón. Si bien el exemestano fue clastogénico en linfocitos *in vitro*, no lo fue 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 se terminó a la semana 92, a causa de la muerte prematura por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, se observó un aumento de la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos sexos con las 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 que se observa en ratones pero no en los estudios clínicos. También se notó un incremento de la incidencia de adenomas tubulares renales en ratones macho con las dosis altas (450 mg/kg/día). Se considera que este cambio es específico de la especie y el sexo y tuvo lugar con una dosis que representa una exposición 63 veces más alta de la que sucede con la dosis terapéutica humana. Ninguno de estos efectos observados se considera dotado de relevancia clínica para el tratamiento con exemestano en pacientes humanos.

Toxicidad reproductiva

En estudios de reproducción de animales en ratas y conejos, exemestano fue embriotóxico, fetotóxico, y abortivo. Cuando a las ratas se les administró exemestano desde los 14 días antes del apareamiento hasta los 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/m^2). 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/m^2). 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/m^2) y, en la presencia de toxicidad materna, 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/m^2). No se observaron malformaciones cuando se administró exemestano a conejos o ratas 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/m^2, respectivamente).