

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Aromasin®
Exemestano
Tableta
25 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Aromasin®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Exemestano

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Exemestano</i>	25 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El exemestano está indicado en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan cáncer de mama temprano con receptor estrogénico positivo o desconocido, para disminuir el riesgo de recurrencia (a distancia o locorregional), así como el cáncer de mama contralateral.

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

El exemestano está indicado como terapia de segunda línea en CMA en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con antiestrógenos solos.

El exemestano está indicado como terapia de tercera línea en mujeres postmenopáusicas con CMA, cuya enfermedad ha progresado después de múltiples terapias hormonales.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Después de la administración oral, el exemestano se absorbe rápidamente. La fracción de la dosis que se absorbe en el tracto gastrointestinal es alta. La biodisponibilidad absoluta en humanos es desconocida, aunque se anticipa que está limitada por un extenso efecto de primer paso. Un efecto similar resultó en una biodisponibilidad absoluta del 5% en ratas y perros. Después de una dosis única de 25 mg, los niveles plasmáticos máximos de 17 ng/mL son

alcanzados en 2 horas. La farmacocinética del exemestano es independiente del tiempo lineal y no demuestra acumulación inesperada con la administración repetida. La vida media de eliminación terminal de exemestano es de aproximadamente 24 h. La administración concomitante con alimentos incrementa la biodisponibilidad del exemestano en aproximadamente 40%.

Distribución:

El volumen de distribución del exemestano, no corregido para la biodisponibilidad oral (V/F) es aproximadamente 20,000L. Ligado a proteínas plasmáticas en un 90% y es independiente de la concentración. Exemestano y sus metabolitos no se unen a los glóbulos rojos.

Metabolismo y excreción:

Exemestano es metabolizado vía oxidación del metileno en la posición 6 por CYP 3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto vía aldocetoreductasa seguida por conjugación. La depuración de exemestano no corregido por la biodisponibilidad oral (CL/F) es aproximadamente 500 L/h.

Los metabolitos de exemestano son inactivos o demostraron una inhibición de la aromatasas marcadamente más baja que el compuesto precursor. Siguiendo la administración de exemestano marcado con C14, aproximadamente cantidades iguales (aproximadamente 40%) derivadas del medicamento radiomarcado fueron eliminados en orina y heces en una semana. Entre 0.1 a 1% de la dosis radiomarcada fue excretada en la orina como exemestano C14 sin cambios.

Poblaciones especiales

Edad: No se ha observado una correlación significativa entre exposición sistémica a exemestano y edad.

Insuficiencia Renal:

En pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 mL/min) la exposición sistémica al exemestano fue 2 veces más alta comparada con voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad de exemestano, no se considera necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia Hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, la exposición a exemestano es 2-3 veces más alta comparada con voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad de exemestano, no se considera necesario un ajuste de dosis.

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Terapéutico: Inhibidor de la aromatasas de tipo esteroideo, agente antineoplásico

El exemestano es un inhibidor esteroideo de la aromatasas, irreversible, relacionado estructuralmente con el sustrato natural androstenediona. En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente de la conversión de andrógenos a estrógenos a través de la enzima aromatasas en los tejidos periféricos. La deprivación de estrógeno a través de la inactivación de la aromatasas es un tratamiento efectivo y selectivo para el cáncer de mama dependiente de hormona en mujeres posmenopáusicas. En mujeres posmenopáusicas, la administración oral de exemestano redujo significativamente las concentraciones de estrógeno sérico con una dosis inicial de 5 mg, y alcanzando la supresión máxima (>90%) con dosis de 10-25 mg. En pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama, tratadas con la dosis diaria de 25 mg, la aromatización completa del cuerpo se redujo en 98%.

El exemestano no posee ninguna actividad progestagénica o estrogénica. Se ha observado una ligera actividad androgénica, probablemente debida a su derivado 17-hidro, principalmente en dosis altas. En estudios de dosis múltiples 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, demostrándose así su selectividad con respecto a las otras enzimas

involucradas en la vía esteroidogénica. Estos datos indican que la terapia de reemplazo con glucocorticoides o mineralocorticoides no es garantizada.

Se ha observado un ligero incremento en los niveles séricos de LH y FSH que no es dependiente de la dosis, aún con dosis bajas. Este efecto es, sin embargo, el esperado para la clase farmacológica y es probablemente el resultado de la retroalimentación a nivel de la pituitaria, debido a la reducción en los niveles de estrógeno que estimulan la secreción de gonadotropinas en la pituitaria (también en mujeres posmenopáusicas).

Estudios Clínicos

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano

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

Mediana de seguimiento a 35 Meses (Análisis de eficacia primaria)

Después de una duración mediana del tratamiento de unos 27 meses y un seguimiento mediano de aproximadamente 35 meses, los resultados mostraron que el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento coadyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en comparación con la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que durante el periodo de estudio, el exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama un 31% en comparación con el tamoxifeno (índice de riesgo 0.69; $p=0.00003$). El efecto benéfico del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la SLE fue claro, independientemente del estado ganglionar o el uso de quimioterapia previa.

De igual forma, el exemestano produjo una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama contralateral (índice de riesgo 0.32, $p=0.0034$) y prolongó significativamente la supervivencia libre de cáncer de mama (índice de riesgo 0.65, $p<0.00001$), así como la supervivencia libre de recurrencia a distancia (índice de riesgo 0.70, $p=0.00083$).

En el momento del análisis, la supervivencia global no mostraba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, presentando 116 muertes en el grupo de exemestano y 137 en el grupo de tamoxifeno (índice de riesgo 0.86, $p=0.23$).

Se observó una menor incidencia de otro segundo (no mamario) cáncer primario en las pacientes tratadas con exemestano versus las tratadas con tamoxifeno (2.2% vs 3.5%).

Mediana de seguimiento a 52 meses

Después de una mediana de duración de tratamiento de 30 meses y una mediana de seguimiento de aproximadamente 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento secuencial con exemestano después de 2 a 3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la supervivencia libre de enfermedad en comparación con la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que más allá del periodo de estudio, el exemestano redujo el riesgo de recurrencia de cáncer de mama un 24% en comparación con tamoxifeno (índice de riesgo 0.76, $p=0.00015$). El efecto benéfico de exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la supervivencia libre de enfermedad fue aparentemente independiente del estado ganglionar o el uso de quimioterapia previa.

De igual forma, el exemestano produjo una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama contralateral (índice de riesgo 0.57, $p=0.04158$) y prolongó significativamente la supervivencia

libre de enfermedad (índice de riesgo 0.76, $p < 0.00041$), así como la supervivencia libre de recurrencia a distancia (índice de riesgo 0.83, $p = 0.02621$).

En la población total del estudio, se observó una tendencia a la mejoría en la supervivencia global, con el exemestano (222 muertes) en comparación con el tamoxifeno (262 muertes), con un índice de riesgo de 0.85 (prueba log rank: $p = 0.07362$), representando una reducción del 15% en el riesgo de muerte, a favor del exemestano. No obstante, para el subgrupo de pacientes con receptor estrogénico positivo o desconocido, el índice de riesgo de supervivencia global fue de 0.83 (prueba log rank: $p = 0.04250$), representando una reducción del 17% en el riesgo de muerte, clínica y estadísticamente significativa.

En la totalidad de la población de estudio, se observó una reducción estadísticamente significativa del 23% en el riesgo de muerte (índice de riesgo de supervivencia general 0.77; prueba chi-cuadrada de Wald: $p = 0.0069$) con el exemestano en comparación con el tamoxifeno, cuando se ajusta por los factores de pronóstico preespecificados es decir, estado RE, estado ganglionar, quimioterapia previa, uso de TRH y de bisfosfonatos).

En los pacientes tratados con exemestano se observó una menor incidencia de otro segundo cáncer primario (no mamario), en comparación con los pacientes tratados únicamente con tamoxifeno (3.6% vs 5.3%).

Resultados de un subestudio endometrial indicaron que después de 2 años de tratamiento hubo una mediana de reducción en el grosor endometrial del 33% en los pacientes tratados con exemestano en comparación con una variación no notable en los pacientes tratados con tamoxifeno. El engrosamiento endometrial, reportado al inicio del tratamiento de estudio, revirtió a la normalidad en el 54% de los pacientes tratados con exemestano.

Mediana de Seguimiento a 87 Meses

Después de una mediana de duración de tratamiento de alrededor de 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 fue asociado con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) comparado con la continuación de la terapia con tamoxifeno. El análisis demostró que por encima del periodo de estudio observado. El exemestano redujo el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en 16% comparado con tamoxifeno (índice de riesgo 0.84, $p = 0.002$). El efecto benéfico de exemestano sobre tamoxifeno con respecto a la SLE fue evidente independientemente del estado ganglionar o quimioterapia previa

Exemestano también prolongó significativamente la supervivencia libre de cáncer de mama (índice de riesgo 0.82, $p = 0.00263$) y la supervivencia libre de recurrencia a distancia (índice de riesgo 0.85, $p = 0.02425$). Exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral, sin embargo, el efecto ya no fue estadísticamente significativo (índice de riesgo 0.74, $p = 0.12983$). En la población completa del estudio, fue observada una tendencia a la mejoría de la supervivencia global para exemestano (373 muertes) comparado con tamoxifeno (420 muertes) con un índice de riesgo de 0.89 (test log-rank: $p = 0.08972$), representando una reducción del 11% en el riesgo de muerte a favor de exemestano. Sin embargo, para el subgrupo de pacientes con estado de receptor de estrógenos positivo o desconocido, el índice de riesgo de supervivencia global no ajustado fue de 0.86 (test log rank: $p = 0.04262$), representando una reducción clínica y estadísticamente significativa del 14% en el riesgo de muerte.

En la población total del estudio, se observó una reducción estadísticamente significativa del 18% en el riesgo de muerte (índice de riesgo para supervivencia global de 0.82; test Chi cuadrada de Wald: $p = 0.0082$) para exemestano comparado con tamoxifeno cuando se ajusta por los factores de pronóstico preespecificados (es decir, estado de RE, estado nodal, quimioterapia previa, uso de terapia de reemplazo hormonal y uso de bifosfonatos).

Una menor incidencia de segundos cánceres primarios (no de mama) fue observada en los pacientes tratados con exemestano en comparación con los tratados con tamoxifeno (5.6% vs. 7.6%).

Los resultados de un sub-estudio óseo, indican que el tratamiento con exemestano durante 2 a 3 años después de 3 a 2 años de tratamiento con tamoxifeno aumentaron la pérdida ósea mientras estaban bajo tratamiento (% de variación promedio de la densidad mineral ósea (DMO) desde la línea basal 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 hubo mínimas diferencias entre los grupos de tratamiento en la variación de la DMO desde la línea basal, teniendo el brazo de tamoxifeno reducciones finales ligeramente mayores de la DMO en todos los sitios (% de variación promedio de la DMO desde la línea basal a los 24 meses después del tratamiento: -2.17 [columna], -3.06 [cadera total], para exemestano y -3.44 [columna], -4.15 [cadera total] para tamoxifeno).

Seguimiento final a los 119 meses

Luego de una mediana de duración de tratamiento de alrededor de 30 meses y una mediana de seguimiento de alrededor de 119 meses, los resultados indicaron que el tratamiento secuencial con exemestano luego de 2 a 3 años de terapia **adyuvante** con tamoxifeno se asocia con una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la SLE en comparación con la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis indicó que, a lo largo del periodo de estudio observado, el tratamiento con exemestano redujo el riesgo de recurrencia de cáncer de mama un 14% en comparación con el tratamiento con tamoxifeno (índice de riesgo de 0.86, $p = 0.00393$). El efecto benéfico del tratamiento con exemestano en comparación con el tratamiento con tamoxifeno respecto de la SLE fue evidente independientemente del estado ganglionar o de la quimioterapia previa.

La terapia con exemestano también prolongó significativamente la supervivencia libre de cáncer (índice de riesgo de 0.83; $p < 0.00152$) y la supervivencia libre de recurrencia a distancia (índice de riesgo de 0.86; $p = 0.02213$). La terapia con exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral; sin embargo, el efecto dejó de ser estadísticamente significativo (índice de riesgo 0.75; $p = 0.10707$).

En la población completa del estudio, la supervivencia global no fue estadísticamente distinta entre los dos grupos, con 467 muertes (19.9%) en el grupo de exemestano y 510 muertes (21.5%) en el grupo de tamoxifeno (índice de riesgo 0.91; $p = 0.15737$, no ajustado para análisis múltiples). Para el subgrupo de pacientes con receptor de estrógeno positivo o estado desconocido, el índice de riesgo de supervivencia global no ajustado fue de 0.89 (prueba log rank: $p = 0.07881$), en el grupo de exemestano en comparación con el grupo de tamoxifeno.

En la población completa del estudio, se observó una reducción estadísticamente significativa del 14% en el riesgo de muerte (índice de riesgo de supervivencia general 0.86; prueba de chi-cuadrada de Wald: $p = 0.0257$) para el tratamiento con exemestano en comparación con el tratamiento con tamoxifeno cuando se ajusta por los factores de pronóstico preespecificados (es decir, estado RE, estado ganglionar, quimioterapia previa, uso de TRH y uso de bisfosfonatos).

Se observó una incidencia menor de otros segundos cánceres primarios (no mamarios) en pacientes bajo tratamiento con exemestano en comparación con los pacientes bajo tratamiento con tamoxifeno solamente (un 9.9% comparado con un 12.4%).

Tratamiento del cáncer de mama avanzado

En un estudio clínico fase 3, realizado por la EORTC (*Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer*), el exemestano se comparó con el tamoxifeno, como tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado. Los resultados indicaron que los pacientes en el grupo de tratamiento del exemestano presentaron una mediana mayor del tiempo de Supervivencia Libre de Progresión (SLP), en comparación con el tamoxifeno (9.9 meses vs. 5.8 meses) con un índice de riesgo de 0.84 a favor del exemestano ($p = 0.028$ mediante la prueba Wilcoxon; $p = 0.121$ mediante la prueba log rank). Así mismo, los pacientes tratados con exemestano presentaron una más alta tasa de respuesta objetiva tumoral en comparación con el tamoxifeno (44% vs 31%).

En un estudio clínico, controlado, aleatorizado y revisado por expertos, se demostró que la dosis diaria de 25 mg de exemestano produce un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia, del Tiempo hasta la Progresión (TP) y del Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento (TFT), en comparación con el tratamiento hormonal estándar con acetato de megestrol en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, que han progresado después o durante el tratamiento con tamoxifeno, ya sea como terapia adyuvante o como tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada.

6. CONTRAINDICACIONES

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

7. PRECAUCIONES GENERALES

Exemestano por su modo de acción no debe administrarse a mujeres en estado premenopáusicas.

Exemestano no debe coadministrarse con productos que contengan estrógenos, ya que podría evitar su acción farmacológica.

Dado que el exemestano es un potente agente reductor de estrógenos, se prevé que se produzcan reducciones de la densidad mineral ósea. Durante la terapia adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis o en riesgo de padecerla deberán realizarse una densitometría ósea al inicio del tratamiento. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorearse rigurosamente y el tratamiento para la osteoporosis debe iniciarse apropiadamente.

Se debe de considerar la evaluación rutinaria de los niveles de 25 hidroxivitaminas D antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor aromatasa, debido a alta prevalencia de deficiencia severa asociada en mujeres con cáncer de mama temprano (CMT). Las mujeres que presentan deficiencia de vitamina D deben recibir suplemento de Vitamina D.

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El efecto del exemestano sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas no ha sido evaluado sistemáticamente.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Exemestano no se debe emplear en mujeres que están embarazadas o que planeen un embarazo, ya que puede dañar al feto. Los estudios en animales revelaron la toxicidad reproductiva (consulte la Sección “Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y fertilidad”).

Lactancia

Se desconoce si exemestano se excreta en la leche humana. Exemestano no debe de usarse en mujeres que estén amamantando.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

Exemestano ha sido generalmente bien tolerado a través de todos los estudios clínicos conducidos con exemestano 25 mg/día, los eventos adversos fueron usualmente leves a moderados.

La tasa de discontinuación debido a eventos adversos en estudios clínicos fue 7.4% en pacientes con cáncer de mama temprano recibiendo tratamiento adyuvante con exemestano posterior a terapia inicial con tamoxifeno. En pacientes con cáncer de mama temprano, los eventos adversos más reportados fueron bochornos (22%), artralgia 18% y fatiga (16%).

La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue 2,8% en la población general de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron bochornos (14%) y náuseas (12%).

Las reacciones adversas pueden atribuirse a consecuencias farmacológicas normales de privación de estrógeno (por ejemplo, bochornos).

A continuación se encuentra un listado de los eventos adversos relacionados con el medicamento que ocurrieron durante los ensayos clínicos. También se incluyen datos de vigilancia poscomercialización. A continuación, se encuentra un listado de las reacciones adversas reportadas en cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) de MedDRA y en orden de gravedad médica decreciente.

Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC por sus siglas en inglés) y la categoría de frecuencias por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés) enlistadas en Orden de Gravedad Médica Decreciente o Importancia Clínica dentro de Cada Categoría de Frecuencia y de SOC

Clasificación por y Órganos Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raro <1/10.000	Frecuencia Desconocida (No Se Puede Estimar con los Datos Disponibles)
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad*			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos	Depresión Insomnio					

Clasificación por y Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raro <1/10.000	Frecuencia Desconocida (No Se Puede Estimar con los Datos Disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	Síndrome del túnel carpiano Parestesia*				
Trastornos vasculares	Bochornos					
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas	Vómitos Diarrea Estreñimiento Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis*§ Hepatitis colestásica*§		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Erupción Alopecia Urticaria* Prurito*		Pustulosis exantemática aguda generalizada*§		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor articular y musculoesquelético ^a	Fractura Osteoporosis	Dedo en gatillo*	Tenosinovitis estenosante*§		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor Fatiga	Edema periférico				
Pruebas complementarias	Aumento de enzimas hepáticas Aumento de la bilirrubina en la sangre Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre					

*Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada poscomercialización.

§ Frecuencia de la RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado utilizando la "Regla de 3".

a Incluye: artralgia, y con menor frecuencia dolor en las extremidades, osteoartritis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez en las articulaciones.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, una disminución ocasional en los linfocitos ha sido observada en aproximadamente 20% de los pacientes recibiendo exemestano, particularmente en pacientes con linfopenia preexistente. Sin embargo, los valores promedio de linfocitos en estos pacientes no cambiaron significativamente con el tiempo y no se observó ningún aumento correspondiente en infecciones virales.

En el estudio de cáncer de mama en estadios iniciales, la frecuencia de los eventos cardiacos isquémicos en los brazos de tratamiento con el exemestano y el tamoxifeno fueron respectivamente 4.5% y 4.2%. No se observó una diferencia significativa entre cada evento cardiovascular en particular, incluyendo hipertensión (9.9% vs 8.4%), infarto al miocardio (0.6% vs 0.2%) e insuficiencia cardiaca (1.1% vs 0.7%).

En el estudio de cáncer de mama en estadios iniciales, la úlcera gástrica se presentó como ligeramente más frecuente en el brazo de exemestano, en comparación con el de tamoxifeno (0.7% vs <0.1%). La mayoría de los pacientes bajo tratamiento con exemestano, que padecían úlcera gástrica, tuvieron antecedentes de haber recibido tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Evidencia *in vitro* mostró que el fármaco es metabolizado a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y las aldocetorreductasas y no inhibe ninguna de las isoenzimas mayores del CYP. En un estudio clínico farmacocinético, la inhibición específica del CYP 3A4 por ketoconazol no mostró efectos significativos en la farmacocinética del exemestano.

Aunque se observaron efectos farmacocinéticos en un estudio de interacción con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la actividad farmacológica (p. ej. Supresión estrogénica) no se afectó, por lo que no se requiere ajustar la dosis.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se ha observado una elevación de las enzimas hepáticas como bilirrubina y fosfatasa alcalina en suero. Esta elevación ocurre principalmente en pacientes con metástasis a hígado o a hueso o por otra condición hepática y pueden o no estar relacionadas al exemestano.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad de dosis repetida, los niveles sin efecto tóxico después de un año de tratamiento fueron de 50 mg/kg/día en ratas y de 30 mg/kg/día en perros, que produjeron una exposición sistémica aproximadamente de 3 a 6 veces superior comparado con la exposición en humanos de 25 mg/día. En todas las especies evaluadas y en ambos sexos, no hubo efectos sobre los órganos reproductivos ni accesorios que estuvieran relacionados con la actividad farmacológica de exemestano. Otros efectos toxicológicos (sobre el hígado, riñón o sistema nervioso central) fueron observados solo con exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición humana máxima indicando poca importancia para el uso clínico.

Mutagenicidad:

El exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células de hámster chino V79, en hepatocitos de rata o en el ensayo de micronúcleo de ratón. Aun cuando el exemestano fue clastogénico en linfocitos *in vitro*, no lo fue en dos estudios *in vivo*.

Carcinogenicidad:

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas hembra, no se observaron tumores relacionados al tratamiento. En ratas macho, el estudio fue terminado en la semana 92, debido a la muerte temprana por neuropatía crónica.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, se observó un aumento en la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos géneros a dosis intermedias y altas (150 y 450 mg/kg/día). Se considera que este descubrimiento está relacionado con la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratones pero no en estudios clínicos. Un

incremento en la incidencia de adenoma tubular renal también se notó en ratones macho a dosis altas (450 mg/kg/día). Este cambio es considerado específico de especie y género y ocurrió a dosis que representan 63 veces la exposición más grande que la ocurrida a la dosis terapéutica humana. Ninguno de estos efectos observados fue clínicamente relevante en el tratamiento de pacientes con exemestano.

Toxicidad reproductiva

En algunos estudios de reproducción animal realizados en ratas y conejos, se identificó a exemestano como un agente embriotóxico, fetotóxico y abortivo. Cuando se le administró exemestano a ratas desde 14 días antes de aparearse hasta los días 15 o 20 de gestación, y a partir de los 21 días de lactancia, se observó un aumento en el peso placentario con una dosis de 4 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²). Se observó un aumento en las resorciones, la disminución en la cantidad de fetos vivos, la disminución en el peso fetal, una osificación retardada, una gestación prolongada y un trabajo de parto anormal o con complicaciones cuando se administraron dosis ≥ 20 mg/kg/día (aproximadamente 7,5 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²). Las dosis diarias de exemestano de 90 mg/kg/día (aproximadamente 70 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²) administradas a conejos durante la organogénesis provocaron una disminución en el peso placentario, y, ante la presencia de toxicidad materna, se observaron abortos, aumento en las resorciones y una disminución en el peso corporal de los fetos cuando se administraron dosis de 270 mg/kg/día (aproximadamente 210 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²). No se detectaron malformaciones cuando se administró exemestano a ratas o conejas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis de hasta 810 mg/kg/día y 270 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 320 y 210 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m², respectivamente).

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultas y ancianas

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

En pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, se debe continuar el tratamiento con exemestano hasta completar un total de 5 años de tratamiento endocrino adyuvante, o hasta la recurrencia local o a distancia, o bien hasta que se presente un cáncer de mama contralateral nuevo.

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

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal no requieren un ajuste de dosis.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han llevado a cabo estudios clínicos con exemestano administrado en una sola dosis de hasta 800 mg a voluntarias femeninas sanas y hasta de 600 mg diarios a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas.

En ratas y perros, se observó letalidad después de dosis individuales orales equivalentes a 2000 y 4000 veces respectivamente la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m². No hay un antídoto para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 15, 30 o 90 tabletas con 25 mg en envase de burbuja e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 185M2000 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP:

Fecha de aprobación:

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Lillian Herrera
Fecha de elaboración:	18 de junio del 2021
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de Aprobación	22-Jun-2021
Médico que revisó y aprobó:	<i>Dania Abreu Vera 30/06/2021</i>
Fecha de Aprobación:	30/06/2021
Referencia:	CDSv11.0 (3Jun21) + Corrección de presentación
Motivo y descripción del cambio:	Modificación en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 15. Presentaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Aromasin®
Exemestano
Tableta
25 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Aromasin®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Exemestano

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Exemestano</i>	25 mg
Excipiente cbp	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El exemestano está indicado en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan cáncer de mama temprano con receptor estrogénico positivo o desconocido, para disminuir el riesgo de recurrencia (a distancia o locorregional), así como el cáncer de mama contralateral.

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

El exemestano está indicado como terapia de segunda línea en CMA en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con antiestrógenos solos.

El exemestano está indicado como terapia de tercera línea en mujeres postmenopáusicas con CMA, cuya enfermedad ha progresado después de múltiples terapias hormonales.

5. CONTRAINDICACIONES

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

Exemestano por su modo de acción no debe administrarse a mujeres en estado premenopáusico.

Exemestano no debe coadministrarse con productos que contengan estrógenos, ya que podría evitar su acción farmacológica.

Dado que el exemestano es un potente agente reductor de estrógenos, se prevé que se produzcan reducciones de la densidad mineral ósea. Durante la terapia adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis o en riesgo de padecerla deberán realizarse una densitometría ósea al inicio del tratamiento. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorearse rigurosamente y el tratamiento para la osteoporosis debe iniciarse apropiadamente.

Se debe de considerar la evaluación rutinaria de los niveles de 25 hidroxí-vitamina D antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor aromatasa, debido a alta prevalencia de deficiencia severa asociada en mujeres con cáncer de mama temprano (CMT). Las mujeres que presentan deficiencia de vitamina D deben recibir suplemento de Vitamina D.

Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El efecto del exemestano sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas no ha sido evaluado sistemáticamente.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Exemestano no se debe emplear en mujeres que están embarazadas o que planeen un embarazo, ya que puede dañar al feto. Los estudios en animales revelaron la toxicidad reproductiva (consulte la Sección “Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y fertilidad”).

Lactancia

Se desconoce si exemestano se excreta en la leche humana. Exemestano no debe de usarse en mujeres que estén amamantando.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

Exemestano ha sido generalmente bien tolerado a través de todos los estudios clínicos conducidos con exemestano 25 mg/día, los eventos adversos fueron usualmente leves a moderados.

La tasa de discontinuación debido a eventos adversos en estudios clínicos fue 7.4% en pacientes con cáncer de mama temprano recibiendo tratamiento adyuvante con exemestano posterior a terapia inicial con tamoxifeno. En pacientes con cáncer de mama temprano, los eventos adversos más reportados fueron bochornos (22%), artralgia 18% y fatiga (16%).

La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue 2,8% en la población general de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron bochornos (14%) y náuseas (12%).

Las reacciones adversas pueden atribuirse a consecuencias farmacológicas normales de privación de estrógeno (por ejemplo, bochornos).

A continuación se encuentra un listado de los eventos adversos relacionados con el medicamento que ocurrieron durante los ensayos clínicos. También se incluyen datos de vigilancia poscomercialización. A continuación, se encuentra un listado de las reacciones adversas reportadas en cada clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) de MedDRA y en orden de gravedad médica decreciente.

Tabla 1. Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC por sus siglas en inglés) y la categoría de frecuencias por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés) enlistadas en Orden de Gravedad Médica Decreciente o Importancia Clínica dentro de Cada Categoría de Frecuencia y de SOC

Clasificación por y Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000	Muy Raro <1/10.000	Frecuencia Desconocida (No Se Puede Estimar con los Datos Disponibles)
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad*			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia				
Trastornos psiquiátricos	Depresión Insomnio					
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	Síndrome del túnel carpiano Parestesia*				
Trastornos vasculares	Bochornos					
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náuseas	Vómitos Diarrea Estreñimiento Dispepsia				
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis*§ Hepatitis colestásica*§		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Erupción Alopecia Urticaria* Prurito*		Pustulosis exantemática aguda generalizada*§		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor articular y musculoesquelético ^a	Fractura Osteoporosis	Dedo en gatillo*	Tenosinovitis estenosante*§		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor Fatiga	Edema periférico				
Pruebas complementarias	Aumento de enzimas hepáticas Aumento de la bilirrubina en la sangre Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre					

Clasificación por y Órganos y Sistemas	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 $< 1/10.000$	Frecuencia Desconocida (No Se Puede Estimar con los Datos Disponibles)
--	-----------------------	-------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------	-----------------------	--

*Reacción adversa al medicamento (RAM) identificada poscomercialización.

§ Frecuencia de la RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado utilizando la "Regla de 3".

a Incluye: artralgia, y con menor frecuencia dolor en las extremidades, osteoartritis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez en las articulaciones.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, una disminución ocasional en los linfocitos ha sido observada en aproximadamente 20% de los pacientes recibiendo exemestano, particularmente en pacientes con linfopenia preexistente. Sin embargo, los valores promedio de linfocitos en estos pacientes no cambiaron significativamente con el tiempo y no se observó ningún aumento correspondiente en infecciones virales.

En el estudio de cáncer de mama en estadios iniciales, la frecuencia de los eventos cardiacos isquémicos en los brazos de tratamiento con el exemestano y el tamoxifeno fueron respectivamente 4.5% y 4.2%. No se observó una diferencia significativa entre cada evento cardiovascular en particular, incluyendo hipertensión (9.9% vs 8.4%), infarto al miocardio (0.6% vs 0.2%) e insuficiencia cardíaca (1.1% vs 0.7%).

En el estudio de cáncer de mama en estadios iniciales, la úlcera gástrica se presentó como ligeramente más frecuente en el brazo de exemestano, en comparación con el de tamoxifeno (0.7% vs <0.1%). La mayoría de los pacientes bajo tratamiento con exemestano, que padecían úlcera gástrica, tuvieron antecedentes de haber recibido tratamiento concomitante con agentes antiinflamatorios no esteroideos.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Evidencia *in vitro* mostró que el fármaco es metabolizado a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y las aldocetorreductasas y no inhibe ninguna de las isoenzimas mayores del CYP. En un estudio clínico farmacocinético, la inhibición específica del CYP 3A4 por ketoconazol no mostró efectos significativos en la farmacocinética del exemestano.

Aunque se observaron efectos farmacocinéticos en un estudio de interacción con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, la actividad farmacológica (p. ej. Supresión estrogénica) no se afectó, por lo que no se requiere ajustar la dosis.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica

En estudios de toxicidad de dosis repetida, los niveles sin efecto tóxico después de un año de tratamiento fueron de 50 mg/kg/día en ratas y de 30 mg/kg/día en perros, que produjeron una exposición sistémica aproximadamente de 3 a 6 veces superior comparado con la exposición en humanos de 25 mg/día. En todas las especies evaluadas y en ambos sexos, no hubo efectos sobre los órganos reproductivos ni accesorios que estuvieran relacionados con la actividad

farmacológica de exemestano. Otros efectos toxicológicos (sobre el hígado, riñón o sistema nervioso central) fueron observados solo con exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición humana máxima indicando poca importancia para el uso clínico.

Mutagenicidad:

El exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células de hámster chino V79, en hepatocitos de rata o en el ensayo de micronúcleo de ratón. Aun cuando el exemestano fue clastogénico en linfocitos *in vitro*, no lo fue en dos estudios *in vivo*.

Carcinogenicidad:

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas hembra, no se observaron tumores relacionados al tratamiento. En ratas macho, el estudio fue terminado en la semana 92, debido a la muerte temprana por neuropatía crónica.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, se observó un aumento en la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos géneros a dosis intermedias y altas (150 y 450 mg/kg/día). Se considera que este descubrimiento está relacionado con la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratones pero no en estudios clínicos. Un incremento en la incidencia de adenoma tubular renal también se notó en ratones macho a dosis altas (450 mg/kg/día). Este cambio es considerado específico de especie y género y ocurrió a dosis que representan 63 veces la exposición más grande que la ocurrida a la dosis terapéutica humana. Ninguno de estos efectos observados fue clínicamente relevante en el tratamiento de pacientes con exemestano.

Toxicidad reproductiva

En algunos estudios de reproducción animal realizados en ratas y conejos, se identificó a exemestano como un agente embriotóxico, fetotóxico y abortivo. Cuando se le administró exemestano a ratas desde 14 días antes de aparearse hasta los días 15 o 20 de gestación, y a partir de los 21 días de lactancia, se observó un aumento en el peso placentario con una dosis de 4 mg/kg/día (aproximadamente 1,5 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²). Se observó un aumento en las resorciones, la disminución en la cantidad de fetos vivos, la disminución en el peso fetal, una osificación retardada, una gestación prolongada y un trabajo de parto anormal o con complicaciones cuando se administraron dosis ≥ 20 mg/kg/día (aproximadamente 7,5 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²). Las dosis diarias de exemestano de 90 mg/kg/día (aproximadamente 70 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²) administradas a conejos durante la organogénesis provocaron una disminución en el peso placentario, y, ante la presencia de toxicidad materna, se observaron abortos, aumento en las resorciones y una disminución en el peso corporal de los fetos cuando se administraron dosis de 270 mg/kg/día (aproximadamente 210 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m²). No se detectaron malformaciones cuando se administró exemestano a ratas o conejas preñadas durante el periodo de organogénesis en dosis de hasta 810 mg/kg/día y 270 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente 320 y 210 veces la dosis diaria recomendada para los humanos sobre la base de mg/m², respectivamente).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Pacientes adultas y ancianas

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

En pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, se debe continuar el tratamiento con exemestano hasta completar un total de 5 años de tratamiento endocrino adyuvante, o hasta la recurrencia local o a distancia, o bien hasta que se presente un cáncer de mama contralateral nuevo.

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

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal no requieren un ajuste de dosis.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han llevado a cabo estudios clínicos con exemestano administrado en una sola dosis de hasta 800 mg a voluntarias femeninas sanas y hasta de 600 mg diarios a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas.

En ratas y perros, se observó letalidad después de dosis individuales orales equivalentes a 2000 y 4000 veces respectivamente la dosis recomendada en humanos sobre una base de mg/m². No hay un antídoto para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 15, 30 o 90 tabletas con 25 mg en envase de burbuja e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el profesional de la salud.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Este medicamento deberá ser administrado únicamente por médicos especialistas en oncología y con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 185M2000 SSA IV

®Marca Registrada

Clave de IPP:

Fecha de aprobación:

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Lillian Herrera
Fecha de elaboración:	18 de junio del 2021
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de Aprobación	22-Jun-2021
Médico que revisó y aprobó:	Dania Abreu Vera 30/06/2021
Fecha de Aprobación:	30/06/2021
Referencia:	CDSv11.0 (3Jun21) + Corrección de presentación
Motivo y descripción del cambio:	

Modificación en las secciones: 5. Farmacocinética y farmacodinamia, 9. Reacciones secundarias y adversas, 15. Presentaciones
--
