# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aromasil 25 mg comprimidos recubiertos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: exemestano.

**Descripción general**

Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de exemestano.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 30,2 mg de sacarosa y 0,003 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.
Comprimidos recubiertos redondos, biconvexos, blanquecinos, marcados en una cara con 7663.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Aromasil está indicado en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor estrogénico positivo y tras 2 a 3 años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno.

Aromasil está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de la terapia con antiestrógenos. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativo.

### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

*Pacientes adultos y de edad avanzada*

La dosis recomendada de Aromasil es un comprimido de 25 mg una vez al día, preferiblemente después de una comida.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, se debe continuar el tratamiento con Aromasil hasta completar un total de 5 años de tratamiento hormonal adyuvante secuencial (tamoxifeno seguido de Aromasil) o antes si se da una recidiva del tumor.

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

Los pacientes con insuficiencia hepática o renal no requieren un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

*Población pediátrica*

Su uso en niños no está recomendado.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
En mujeres premenopáusicas, embarazo y lactancia.

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Aromasil no debe ser administrado a mujeres con un estado premenopáusico endocrino. Por tanto, cuando sea clínicamente adecuado, el estado postmenopáusico debe ser valorado mediante una determinación de los niveles de LH, FSH y de estradiol.

Aromasil debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Los comprimidos de Aromasil contienen sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de Aromasil contienen parahidroxibenzoato de metilo que puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Aromasil reduce de manera significativa los niveles de estrógenos, habiéndose observado tras la administración una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y un incremento en el porcentaje de fracturas (ver sección 5.1). Por ello, en mujeres con osteoporosis o riesgo de padecerla, al comienzo del tratamiento adyuvante con Aromasil deberá realizarse una evaluación inicial de la mineralización ósea de acuerdo con las prácticas y directrices clínicas actuales. Las pacientes en un estadio avanzado de la enfermedad deberán someterse a un examen de la densidad mineral ósea en función de cada caso. Las pacientes tratadas con Aromasil deberán monitorizarse rigurosamente, y deberá instaurarse un tratamiento o profilaxis para osteoporosis en pacientes de riesgo aunque no se dispone de datos concluyentes específicos sobre los efectos del tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea causada por Aromasil.
Debido a la alta prevalencia de déficits graves en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales, deberá considerarse la evaluación periódica de los niveles de 25-hidroxi vitamina D antes de empezar el tratamiento inhibidor de la aromatasa. Las mujeres con déficit de vitamina D deberán recibir un suplemento de esta vitamina.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**Uso en deportistas**
Este medicamento contiene exemestano, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los resultados obtenidos *in vitro* han demostrado que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 CYP3A4 y de las aldocetorreductasas (ver sección 5.2) y que no inhibe ninguno de los principales isoenzimas CYP. En un ensayo clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP3A4 mediante ketoconazol no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética de exemestano.

En un estudio de interacción administrando una dosis diaria de 600 mg de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, y una dosis única de 25 mg de exemestano, el AUC de exemestano disminuyó en un 54% y la Cmáx en un 41%. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta de Aromasil con medicamentos inductores conocidos del CYP3A4, tales como rifampicina, anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína y carbamazepina) y con preparaciones de plantas medicinales que contengan *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan), puede reducir la eficacia de Aromasil.

Aromasil debe ser utilizado con precaución con medicamentos que son metabolizados vía CYP3A4 y con estrecho margen terapéutico. No hay experiencia clínica del uso concomitante de Aromasil con otros medicamentos antineoplásicos.

Aromasil no debe ser administrado conjuntamente con medicamentos que contienen estrógenos ya que éstos pueden anular su acción farmacológica.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo
No hay disponibles datos clínicos en embarazadas expuestas a Aromasil. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Por tanto, Aromasil está contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia
Se desconoce si el exemestano se excreta por la leche humana. Aromasil no debería administrarse a mujeres lactantes.

Mujeres en estado perimenopáusico o con posibilidad de concebir
El médico debe indicarle la necesidad de una anticoncepción adecuada en aquellas mujeres que tengan posibilidad de quedarse embarazadas, incluyendo mujeres que se encuentren en la perimenopausia o que recientemente hayan alcanzado la postmenopausia, hasta que el estado postmenopáusico esté completamente establecido (ver secciones 4.3 y 4.4).

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de exemestano sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Con el uso de exemestano se ha notificado letargo, somnolencia, astenia y mareos. Advertir al paciente que, si se producen estos efectos, sus capacidades físicas y/o mentales necesarias para conducir o manejar maquinaria pueden verse disminuidas.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**4.8. Reacciones adversas**

En general, Aromasil se toleró bien en todos los estudios clínicos llevados a cabo con una dosis habitual de 25 mg/día, y los efectos secundarios fueron normalmente de leves a moderados.
La tasa de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 7,4% en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que recibían tratamiento adyuvante con Aromasil tras un tratamiento inicial adyuvante con tamoxifeno. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron sofocos (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

La tasa de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 2,8% en el total de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron sofocos (14%) y náuseas (12%).

La mayoría de las reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas habituales por deprivación de estrógenos (p. ej., sofocos).

Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia.
Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

***Trastornos de la sangre y del sistema linfático:***
*Muy frecuentes:* Leucopenia(**)
*Frecuentes:* Trombocitopenia(**)
*Frecuencia no conocida:* Recuento disminuido de linfocitos(**)

***Trastornos del sistema inmunológico*:**
*Poco frecuentes:* Hipersensibilidad

***Trastornos del metabolismo y de la nutrición****:*
*Frecuentes:* Anorexia

***Trastornos psiquiátricos****:*
*Muy frecuentes:* Depresión, insomnio

***Trastornos del sistema nervioso:***
*Muy frecuentes:* Cefalea, mareos
*Frecuentes:* Síndrome del túnel carpiano, parestesia
*Raras:* Somnolencia

***Trastornos vasculares****:*
*Muy frecuentes:* Sofocos

***Trastornos gastrointestinales****:*
*Muy frecuentes:* Dolor abdominal, náuseas
*Frecuentes:* Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

***Trastornos hepatobiliares**:*
*Raras*: Hepatitis(†), hepatitis colestática(†)

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**:*
*Muy frecuentes:* Hiperhidrosis

*Frecuentes:* Alopecia, erupción, urticaria, prurito

*Raras:* Pustulosis exantemática generalizada aguda(†)

***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**:*
*Muy frecuentes:* Dolor articular y musculoesquelético (*)
*Frecuentes:* Fracturas, osteoporosis

***Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**:*
*Muy frecuentes:* Dolor, fatiga
*Frecuentes:* Edema periférico, astenia

***Exploraciones complementarias:***
*Muy frecuentes:* Enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre

(*) Incluye: artralgia y menos frecuentemente dolor en las extremidades, osteoartritis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez articular.
(**) En pacientes con cáncer de mama avanzado, se han notificado raramente trombocitopenia y leucopenia. En aproximadamente un 20% de las pacientes tratadas con Aromasil se ha observado una disminución ocasional de los linfocitos, especialmente en las pacientes con una linfopenia preexistente; sin embargo, en estas pacientes los valores medios de los linfocitos no variaron de forma significativa en el tiempo y no se observó un aumento correspondiente de infecciones víricas. Estos efectos no se han observado en pacientes tratadas en los estudios de cáncer de mama en estadios iniciales.
(†) Frecuencia calculada mediante la regla 3/X.

La tabla que aparece a continuación presenta las frecuencias de los efectos adversos y enfermedades que se han mencionado anteriormente, procedentes del estudio de cáncer de mama en estadios iniciales del *Intergroup Exemestane Study* (IES), independientemente de su causa, y notificados en pacientes que recibieron tratamiento durante el ensayo clínico y hasta 30 días después de finalizar dicho tratamiento.

| **Efectos adversos 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%) |
| Aumento de la sudoración | 270 (12,0%) | 242 (10,6%) |
| Ginecológicos | 235 (10,5%) | 340 (14,9%) |
| Mareos | 224 (10,0%) | 200 (8,8%) |
| Náuseas | 200 (8,9%) | 208 (9,1%) |



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | |
|---|---|---|
| Osteoporosis | 116 (5,2%) | 66 (2,9%) |
| Hemorragia vaginal | 90 (4,0%) | 121 (5,3%) |
| Otro cáncer primario | 84 (3,6%) | 125 (5,3%) |
| Vómitos | 50 (2,2%) | 54 (2,4%) |
| Alteraciones visuales | 45 (2,0%) | 53 (2,3%) |
| Tromboembolismo | 16 (0,7%) | 42 (1,8%) |
| Fracturas osteoporóticas | 14 (0,6%) | 12 (0,5%) |
| Infarto de miocardio | 13 (0,6%) | 4 (0,2%) |

En el estudio IES, la frecuencia de acontecimientos cardiacos isquémicos en los brazos de tratamiento de exemestano y tamoxifeno fue de 4,5% frente a 4,2%, respectivamente. No se encontró diferencia significativa en ningún acontecimiento cardiovascular individual, incluyendo hipertensión (9,9% frente a 8,4%), infarto de miocardio (0,6% frente a 0,2%) e insuficiencia cardíaca (1,1% frente a 0,7%).

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

En un estudio separado, aleatorizado y doble ciego, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales de bajo riesgo tratadas con exemestano (N = 73) o placebo (N = 73) durante 24 meses, exemestano se asoció con una reducción media del colesterol HDL plasmático del 7 - 9%, frente a un incremento del 1% con placebo. Hubo también una reducción de un 5 - 6% en apolipoproteína A1 en el grupo de exemestano frente al 0 - 2% para placebo. El efecto sobre el resto de parámetros lipídicos analizados (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína-B y lipoproteína-A) fue muy similar en los dos grupos de tratamiento. El significado clínico de estos resultados no está claro.

En el estudio IES, se observó úlcera gástrica en una frecuencia ligeramente mayor en el brazo de exemestano frente al de tamoxifeno (0,7% versus < 0,1%). La mayoría de los pacientes en tratamiento con exemestano que presentaban úlcera gástrica, recibieron tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos y/o presentaban antecedentes previos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

**4.9. Sobredosis**

Se han realizado ensayos clínicos con Aromasil administrado en dosis únicas de 800 mg como máximo a voluntarias sanas y de 600 mg/día como máximo a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se conoce la dosis única de Aromasil que podría ocasionar síntomas que supongan una amenaza para la vida. En ratas y perros la dosis única oral letal fue equivalente a 2000 y 4000 veces, respectivamente, la dosis humana recomendada en base a mg/m$^2$. No existe un antídoto específico para la sobredosificación; el tratamiento debe ser sintomático. Realizar un tratamiento general de soporte, incluyendo una monitorización frecuente de los signos vitales y una vigilancia estrecha del paciente.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor esteroideo de la aromatasa; agente antineoplásico, código ATC: L02BG06

Mecanismo de acción

Exemestano es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenodiona. En las mujeres posmenopáusicas la principal fuente de estrógenos se obtiene a través de la transformación de los andrógenos en estrógenos mediante la enzima aromatasa en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas. En las mujeres posmenopáusicas Aromasil oral redujo de forma significativa las concentraciones séricas de estrógenos a partir de una dosis de 5 mg, alcanzándose una supresión máxima (> 90%) con una dosis de 10 - 25 mg. En las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con una dosis diaria de 25 mg la aromatización en todo el cuerpo se redujo en un 98%.

Exemestano no posee ninguna actividad progestogénica ni estrogénica. La ligera actividad androgénica, probablemente debida al derivado 17-hidro, se ha observado fundamentalmente con dosis altas. En los ensayos clínicos realizados con dosis múltiples diarias, Aromasil no tuvo efectos detectables sobre la biosíntesis adrenal de cortisol ni de aldosterona medidos antes o después de una estimulación con ACTH, lo cual demuestra su selectividad con respecto a otros enzimas implicados en la vía esteroidogénica.

No se requiere, por tanto, una terapia sustitutiva con glucocorticoides ni mineralocorticoides. Incluso con dosis bajas se ha observado que se produce un ligero aumento no dosis dependiente en los niveles séricos de LH y de FSH; este efecto es, sin embargo, previsible debido a la clase farmacológica y probablemente es el resultado del feedback que se produce a nivel hipofisario debido a la reducción en los niveles de estrógenos que estimulan la secreción hipofisaria de gonadotropinas también en las mujeres postmenopáusicas.

Eficacia clínica y seguridad

*Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales*

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (IES) en 4724 pacientes postmenopaúsicas con cáncer de mama y receptor estrogénico positivo o desconocido que habían permanecido sin enfermedad después de recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 2 a 3 años, fueron aleatorizadas a recibir de 2 a 3 años Aromasil (25 mg/día) o tamoxifeno (20 o 30 mg/día) hasta completar un total de 5 años de terapia hormonal.

*Seguimiento medio de 52 meses en el IES*

Después de una mediana de duración del tratamiento de unos 30 meses y una mediana de seguimiento de unos 52 meses, los resultados mostraron que el tratamiento secuencial con Aromasil después de 2 a 3 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno se asoció con una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (*disease-free survival* – DFS) frente a la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que durante el periodo de estudio, Aromasil redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama un 24% en comparación con tamoxifeno (cociente de riesgo *(HR)* 0,76; p = 0,00015). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la DFS fue claro con independencia del estado ganglionar o de haber recibido o no quimioterapia previa.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Aromasil también produjo una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama contralateral (cociente de riesgo *(HR)* 0,57: p = 0,04158).

En el total de la población del estudio se observó una tendencia a mejorar la supervivencia global con exemestano (222 muertes) al compararlo con tamoxifeno (262 muertes) con un cociente de riesgo *(HR)* de 0,85 (test de log-rank: p = 0,07362), lo que supone una reducción del riesgo de muerte del 15% a favor de exemestano. Se observó una reducción del riesgo de muerte estadísticamente significativa del 23% (cociente de riesgo *(HR)* de supervivencia global de 0,77; test Chi cuadrado de Wald: p = 0,0069) con exemestano en comparación con tamoxifeno cuando se ajustan los factores de pronóstico previamente especificados (por ejemplo, situación del receptor de estrógenos, estado nodal, quimioterapia previa, uso de terapia hormonal sustitutiva y uso de bisfosfonatos).

**Principales resultados de eficacia a 52 meses en el total de pacientes (población por intención de tratar) y en los pacientes con receptor estrogénico positivo:**

| Variable<br>Población | Exemestano<br>Eventos /N (%) | Tamoxifeno<br>Eventos /N (%) | Cociente de riesgo (HR) (95% CI) | Valor-p* |
|---|---|---|---|---|
| **Supervivencia libre de enfermedad** [a] | | | | |
| Todos los pacientes | **354** /2352 (15,1%) | **453** /2372 (19,1%) | 0,76 (0,67-0,88) | 0,00015 |
| Pacientes ER+ | **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 ER+ | **18** /2023 (0,9%) | **33** /2021 (1,6%) | 0,54 (0,30-0,95) | 0,03048 |
| **Supervivencia 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 ER+ | **232** /2023 (11,5%) | **305** /2021 (15,1%) | 0,73 (0,62-0,87) | 0,00038 |
| **Supervivencia libre de recurrencias a distancia** [c] | | | | |
| Todos los pacientes | **248** /2352 (10,5%) | **297** / 2372 (12,5%) | 0,83 (0,70-0,98) | 0,02621 |
| Pacientes ER+ | **194** / 2023 (9,6%) | **242** /2021 (12,0%) | 0,78 (0,65-0,95) | 0,01123 |
| **Supervivencia global** [d] | | | | |
| Todos los pacientes | **222** /2352 (9,4%) | **262** /2372 (11,0%) | 0,85 (0,71-1,02) | 0,07362 |
| Pacientes ER+ | **178** /2023 (8,8%) | **211** /2021 (10,4%) | 0,84 (0,68-1,02) | 0,07569 |

*Test de Long-rank; Pacientes ER+ = pacientes con receptor estrogénico positivo.

[a] Supervivencia libre de enfermedad se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.

[b] Supervivencia libre de cáncer de mama se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cáncer de mama.

[c] Supervivencia libre de recurrencia a distancia se define como el primer caso de recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama.

[d] Supervivencia global se define como la incidencia de muerte por cualquier causa.

En el análisis adicional para el subgrupo de pacientes con receptor estrogénico positivo o desconocido, el cociente de riesgo *(HR)* de supervivencia global sin ajustar fue de 0,83 (test de log-rank: p = 0,04250), lo que representa una reducción clínica y estadísticamente significativa del 17% en el riesgo de muerte.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los resultados de un subestudio óseo del IES demostraron que las mujeres tratadas con Aromasil tras 2 a 3 años de tratamiento con tamoxifeno presentan una moderada reducción en la densidad mineral ósea. En el total de las pacientes incluidas en el estudio, el tratamiento puso de manifiesto que la incidencia de fracturas evaluadas durante los 30 meses del período de tratamiento, fue mayor en las pacientes tratadas con Aromasil en comparación con las tratadas con Tamoxifeno (4,5% y 3,3% respectivamente, p = 0,038).

Los resultados del subestudio de endometrio del IES indican que después de 2 años de tratamiento se produjo una mediana de reducción del grosor endometrial del 33% en las pacientes tratadas con Aromasil en comparación con las pacientes tratadas con tamoxifeno, en las que no hubo ninguna variación notable. El engrosamiento endometrial, observado al comienzo del tratamiento del estudio, volvió a niveles normales (< 5 mm) en el 54% de las pacientes tratadas con Aromasil.

*Seguimiento medio de 87 meses en el IES*
Después de una mediana de duración del tratamiento de unos 30 meses y una mediana de seguimiento de unos 87 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 en la DFS frente a la continuación del tratamiento con tamoxifeno. Los resultados mostraron que en el periodo de estudio observado, Aromasil redujo de forma significativa el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 16% en comparación con tamoxifeno (cociente de riesgo *(HR)* 0,84; p = 0,002).

En general, el efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la DFS se puso de manifiesto, con independencia del estado ganglionar o de haber recibido o no quimioterapia o terapia hormonal previa. En unos pocos subgrupos, con tamaños de muestra pequeños, no se mantuvo la significación estadística. Estos subgrupos mostraron una tendencia a favor de exemestano en pacientes con más de 9 ganglios positivos, o con quimioterapia CMF previa. Se observó una tendencia que no fue estadísticamente significativa a favor de tamoxifeno en pacientes con un estado ganglionar desconocido, pacientes con otra quimioterapia previa, así como en pacientes con terapia hormonal previa o bien desconocida o inexistente.

Además, exemestano también prolongó de manera significativa la supervivencia libre de cáncer de mama (cociente de riesgo *(HR)* 0,82: p = 0,00263) y la supervivencia libre de recurrencia (cociente de riesgo *(HR)* 0,85; p = 0,02425).

Aromasil también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral, aunque el efecto ya no fue estadísticamente significativo en el periodo de estudio observado (cociente de riesgo *(HR)* 0,74; p = 0,12983). En el total de la población del estudio se observó una tendencia a mejorar la supervivencia global con exemestano (373 muertes) al compararlo con tamoxifeno (420 muertes) con un cociente de riesgo *(HR)* de 0,89 (test de log-rank: p = 0,08972), lo que representa una reducción del riesgo de muerte del 11% a favor de exemestano. Se observó una reducción del riesgo de muerte estadísticamente significativa del 18% (cociente de riesgo *(HR)* de supervivencia global de 0,82; test Chi cuadrado de Wald: p = 0,0082) con exemestano en comparación con tamoxifeno en la población general del estudio cuando se ajusta por factores pronósticos previamente especificados (estos son, situación del receptor de estrógenos, estado nodal, quimioterapia previa, uso de terapia hormonal sustitutiva y uso de bisfosfonatos).

En el análisis adicional para el subgrupo de pacientes con receptor estrogénico positivo o desconocido, el cociente de riesgo *(HR)* de supervivencia global sin ajustar fue de 0,86 (test de log-rank: p = 0,04262), lo que representa una reducción clínica y estadísticamente significativa del 14% en el riesgo de muerte.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los resultados de un subestudio óseo indicaron que el tratamiento de 2 a 3 años con exemestano tras tamoxifeno de 3 a 2 años, aumentó la pérdida ósea durante el tratamiento (media del % de cambio de la densidad mineral ósea desde el inicio hasta los 36 meses: -3,37 [columna vertebral] y -2,96 [cadera total] para exemestano, y -1,29 [columna vertebral] y -2,02 [cadera total] para tamoxifeno). Sin embargo, las diferencias en la densidad mineral ósea en ambos grupos de tratamiento desde el inicio hasta el final de los 24 meses del periodo post-tratamiento fueron mínimas, teniendo el grupo de tamoxifeno unas reducciones finales de densidad mineral ósea ligeramente superiores en todas las mediciones (media del % de cambio de la densidad mineral ósea desde el inicio hasta los 24 meses post-tratamiento: -2,17 [columna vertebral] y -3,06 [cadera total] para exemestano, y -3,44 [columna vertebral] y -4,15 [cadera total] para tamoxifeno).

Durante el tratamiento y el seguimiento se notificó un número significativamente más alto de fracturas en el grupo de exemestano respecto al de tamoxifeno (169 [7,3%] *versus* 122 [5,2%]; p = 0,004), pero no se apreció ninguna diferencia en el número de fracturas notificadas como osteoporóticas.

*Seguimiento final de 119 meses en el IES*

Después de una mediana de duración del tratamiento de unos 30 meses y una mediana de seguimiento de unos 119 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 en la DFS frente a la continuación del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que durante el periodo de estudio observado, exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 14% en comparación con tamoxifeno (cociente de riesgo *(HR)* 0,86; p = 0,00393). El efecto beneficioso del exemestano sobre el tamoxifeno con respecto a la DFS se puso de manifiesto con independencia del estado ganglionar o de haber recibido o no quimioterapia previa.

Exemestano también prolongó de manera significativa la supervivencia libre de cáncer de mama (cociente de riesgo *(HR)* 0,83; p < 0,00152) y la supervivencia libre de recurrencia a distancia (cociente de riesgo *(HR)* 0,86; p = 0,02213). Exemestano también redujo el riesgo de cáncer de mama contralateral, aunque el efecto ya no fue estadísticamente significativo (cociente de riesgo *(HR)* 0,75; p = 0,10707).

En la población total del estudio, la supervivencia global no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos con 467 muertes (19,9%) en el grupo de exemestano y 510 muertes (21,5%) en el grupo de tamoxifeno (cociente de riesgo *(HR)* 0,91; p = 0,15737, sin ajustar para pruebas múltiples). Para el subgrupo de pacientes con receptor estrogénico positivo o desconocido, el cociente de riesgo *(HR)* de supervivencia global sin ajustar fue de 0,89 (test de log-rank: p = 0,07881) en el grupo de exemestano respecto al grupo de tamoxifeno.

En la población total del estudio se observó una reducción del riesgo de muerte estadísticamente significativa del 14% (cociente de riesgo *(HR)* de supervivencia global de 0,86; test Chi cuadrado de Wald: p = 0,0257) con exemestano en comparación con tamoxifeno cuando se ajustan los factores de pronóstico previamente especificados (por ejemplo, situación del receptor de estrógenos, estado nodal, quimioterapia previa, uso de terapia hormonal sustitutiva y uso de bisfosfonatos).

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

En el estudio principal, que tuvo una mediana de seguimiento en todos los participantes de 119 meses (0 - 163,94) y una mediana de duración de tratamiento con exemestano de 30 meses (0 - 40,41), se notificó



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la incidencia de fracturas óseas en 169 (7,3%) pacientes en el grupo de exemestano en comparación con 122 (5,2%) pacientes en el grupo de tamoxifeno (p = 0,004).

**Resultados de eficacia del IES en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales (IDT)**

| | N.º de acontecimientos | | Cociente de riesgo *(HR)* | |
|---|---|---|---|---|
| | **Exemestano** | **Tamoxifeno** | **Cociente de riesgo *(HR)*** | **Valor-p** |
| **Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 34,5 meses** | | | | |
| Supervivencia libre de enfermedad[a] | 213 | 306 | 0,69 (95% CI: 0,58-0,82) | 0,00003 |
| Supervivencia libre de cáncer de mama[b] | 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 |
| Supervivencia libre de recurrencia a distancia[c] | 142 | 204 | 0,70 (95% CI: 0,56-0,86) | 0,00083 |
| Supervivencia global[d] | 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** | | | | |
| Supervivencia libre de enfermedad[a] | 354 | 453 | 0,77 (95% CI: 0,67-0,88) | 0,00015 |
| Supervivencia libre de cáncer de mama[b] | 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 |
| Supervivencia libre de recurrencia a distancia[c] | 248 | 297 | 0,83 (95% CI: 0,70-0,98) | 0,02621 |
| Supervivencia global[d] | 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** | | | | |
| Supervivencia libre de enfermedad[a] | 552 | 641 | 0,84 (95% CI: 0,75-0,94) | 0,002 |
| Supervivencia libre de cáncer de mama[b] | 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 |
| Supervivencia libre de recurrencia a distancia[c] | 353 | 409 | 0,85 (95% CI: 0,74-0,98) | 0,02425 |
| Supervivencia global[d] | 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** | | | | |
| Supervivencia libre de enfermedad[a] | 672 | 761 | 0,86 (95% CI: 0,77-0,95) | 0,00393 |
| Supervivencia libre de cáncer de mama[b] | 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 |
| Supervivencia libre de recurrencia a distancia[c] | 411 | 472 | 0,86 (95% CI: 0,75-0,98) | 0,02213 |
| Supervivencia global[d] | 467 | 510 | 0,91 (95% CI: 0,81-1,04) | 0,15737 |

CI = intervalo de confianza; IES = *Intergroup Exemestane Study*; IDT = intención de tratar.

a. Supervivencia libre de enfermedad se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.

b. Supervivencia libre de cáncer de mama se define como el primer caso de recurrencia local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cáncer de mama.

c. Supervivencia libre de recurrencia a distancia se define como el primer caso de recurrencia a distancia o muerte por cáncer de mama.

d. Supervivencia global se define como la incidencia de muerte por cualquier causa.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Tratamiento de cáncer de mama avanzado*
En un ensayo clínico controlado, randomizado y revisado por expertos, se demostró que la dosis diaria de 25 mg de Aromasil produce un aumento estadísticamente significativo de 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 ha progresado después o durante el tratamiento con tamoxifeno, bien sea como terapia adyuvante o como tratamiento en primera línea para la enfermedad avanzada.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Absorción
Después de la administración oral de Aromasil comprimidos, el exemestano se absorbe rápidamente. La fracción de la dosis absorbida del tracto gastrointestinal es alta. No se conoce la biodisponibilidad absoluta en humanos, aunque se anticipa que está limitada por un gran efecto de primer paso. Un efecto similar dio lugar a una biodisponibilidad absoluta del 5% en ratas y perros. Después de una dosis única de 25 mg se alcanzan unos niveles plasmáticos máximos de 18 ng/ml a las 2 horas. La administración concomitante con alimentos aumenta la biodisponibilidad en un 40%.

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

El exemestano no se acumula de forma inesperada después de dosis repetidas.

Eliminación
El exemestano se metaboliza por oxidación del grupo metileno en la posición 6 por el isoenzima CYP3A4 y/o reducción del grupo 17-ceto por la aldocetoreductasa seguido por conjugación. El aclaramiento del exemestano es de aproximadamente 500 l/h, no corregido por la biodisponibilidad oral.
Los metabolitos son inactivos o su capacidad para inhibir la aromatasa es menor que la del compuesto original.

La cantidad de fármaco inalterado excretado en orina es del 1% de la dosis. En una semana se eliminó la misma cantidad (40%) de exemestano marcado con $^{14}C$ en orina y en heces.

Poblaciones especiales

*Edad*
No se ha observado que exista una correlación significativa entre la exposición sistémica a Aromasil y la edad de los sujetos.

*Insuficiencia renal*
En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina $\leq 30$ ml/min) la exposición sistémica a exemestano fue dos veces más alta en comparación con los voluntarios sanos.
Dado el perfil de seguridad de exemestano, no se considera necesario ajustar la dosis.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Estudios toxicológicos
Los hallazgos en los estudios toxicológicos de dosis repetidas en ratas y perros, como los efectos en los órganos reproductivos y accesorios, fueron generalmente atribuidos a la actividad farmacológica de exemestano. Otros efectos toxicológicos (en hígado, riñón o sistema nervioso central) se observaron solamente en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana, lo que indica la poca relevancia en el uso clínico.

Mutagenicidad
Exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células V79 de hámster chino, en hepatocitos de ratas ni en las pruebas con micronúcleos de ratón. Aunque exemestano fue clastogénico en linfocitos *in vitro* no fue clastogénico en dos estudios *in vivo*.

Toxicidad sobre la reproducción
Aromasil fue embriotóxico en ratas y conejos con niveles de exposición sistémica similares a los obtenidos en humanos con 25 mg/día. No hubo evidencia de que se produjera 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 se finalizó en la semana 92 debido a muerte prematura por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratones, se observó un incremento de la incidencia de neoplasias hepáticas en ambos sexos a las dosis intermedia y alta (150 y 450 mg/kg/día). Este hallazgo se considera que está relacionado con la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto observado en ratones pero no en ensayos clínicos. También se observó un incremento de la incidencia de adenoma tubular renal en ratones macho a la dosis alta (450 mg/kg/día). Este cambio se considera que es específico de género y especie y se produjo a un nivel de dosis que representa una exposición del orden de 63 veces mayor que la que se produce en humanos a dosis terapéutica. Ninguno de estos efectos observados se considera que es clínicamente relevante para el tratamiento de pacientes con exemestano.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

**6.1. Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido: Sílice coloidal hidratada; Crospovidona; Hipromelosa; Estearato de magnesio; Manitol; Celulosa microcristalina; Carboximetilalmidón de sodio (tipo A); Polisorbato.
Recubrimiento de azúcar: Hipromelosa; Alcohol polivinílico; Simeticona; Macrogol; Sacarosa; Carbonato de magnesio ligero; Dióxido de titanio (E171); Parahidroxibenzoato de metilo (E218); Cera de ésteres de cetilo; Talco; Cera carnauba.
Tinta de impresión: Alcohol etílico; Shellac; Óxidos de hierro (E172); Óxido de titanio (E171).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

15, 20, 30, 90, 100 y 120 comprimidos en blísteres (Aluminio-PVDC/PVC-PVDC).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda. de Europa 20 B, Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas, Madrid
España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.029

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2000 / Septiembre 2009

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios