

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exemestano Teva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de exemestano.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color blanco a blanquecino, redondo, convexo, de 6 mm de diámetro, con “25” por una cara y liso por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Exemestano Teva 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 Exemestano Teva es un comprimido de 25 mg una vez al día, preferiblemente después de una comida.

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

En pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con Exemestano Teva 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 y adolescentes no está recomendado.

Forma de administración

Oral

4.3. Contraindicaciones

Exemestano Teva comprimidos está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- mujeres premenopáusicas
- mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exemestano Teva 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.

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

Exemestano Teva 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 y al inicio del tratamiento adyuvante con Exemestano Teva deberá realizarse una evaluación del estado mineral de los huesos en base a las recomendaciones y prácticas clínicas actuales. Se debe evaluar individualmente la densidad mineral ósea en las pacientes con la enfermedad avanzada. Deberá instaurarse un tratamiento 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 Exemestano Teva. Los pacientes en tratamiento con Exemestano Teva deberán monitorizarse rigurosamente.

Deberá considerarse la evaluación rutinaria de los niveles de 25 hidroxil vitamina D antes del inicio del tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, debido a la alta prevalencia de grave deficiencia en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales. Las mujeres con deficiencia en vitamina D deben recibir un suplemento de vitamina D.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 CYP 3A4 y de las aldocetorreductas (ver sección 5.2) y que no inhibe ninguno de los principales isoenzimas CYP. En un ensayo clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP 3A4 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 C_{máx} en un 41%. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta con medicamentos 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 Exemestano Teva.

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

Exemestano Teva no debe ser administrado conjuntamente con medicamentos que contienen estrógenos ya que estos pueden anular su acción farmacológica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

No se sabe si el exemestano se excreta por la leche humana. Exemestano Teva 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

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

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

4.8. Reacciones adversas

En general, exemestano 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 exemestano 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 privación de estrógenos (ej.: sofocos).

Lista tabulada de reacciones adversas Las reacciones adversas notificadas a partir de estudios clínicos y experiencia post-comercialización se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencias.

Las frecuencias se definen: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), 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: Disminución en el recuento 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,

Trastornos hepatobiliares

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

Raras: Hepatitis^(†), hepatitis colestásica^(†), *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy frecuentes: Aumento de la sudoración

Frecuentes: Alopecia, rash, urticaria, prurito

Raras: pustulosis exantemática aguda generalizada^(†)

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

(*) 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 exemestano 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 por la regla de 3/X

Reacciones adversas del ensayo clínico

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 (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%)
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% frente a 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 nacional de notificación incluido en del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano Website:

www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Se han realizado ensayos clínicos con exemestano administrado en dosis únicas de 800 mg como máximo a voluntarias sanas y de 600mg/día como máximo a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se conoce la dosis única de exemestano 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/m²). 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.

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 exemestano 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, exemestano 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 otras enzimas implicadas 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 hipofisiario debido a la reducción en los niveles de estrógenos que estimulan la secreción hipofisiaria 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 postmenopáusicas con cáncer de mama y receptor estrogénico positivo o desconocido que habían permanecido sin enfermedad después de recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 2 o 3 años, fueron aleatorizadas a recibir de 2 a 3 años exemestano (25 mg/día) o tamoxifeno (20 o 30 mg/día) hasta completar un total de 5 años de terapia hormonal.

IES seguimiento de la mediana de unos 52 meses

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 exemestano 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, exemestano redujo el riesgo de recurrencia del cáncer de mama un 24% en comparación con tamoxifeno (cociente de riesgo o *hazard ratio* (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.

Exemestano también produjo una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama contralateral (cociente de riesgo o *hazard ratio* 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, status nodal, quimioterapia previa, uso de terapia hormonal sustitutiva y uso de bisfosfonatos).

Resultados de eficacia a los 52 meses en todos los pacientes (intención para tratar a la población) y pacientes positivos al receptor de estrógenos.

Variable	Exemestano	Tamoxifeno	Tasa de riesgo Valor-p*
Población	Eventos /N (%)	Eventos /N (%)	(95% CI)
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, la razón de riesgo o *hazard ratio* 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.

Los resultados de un subestudio óseo IES demostraron que las mujeres tratadas con exemestano tras 2 o 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 exemestano en comparación con las tratadas con tamoxifeno (4,5% y 3,3% respectivamente, $p=0,038$).

Los resultados del subestudio de endometrio 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 exemestano 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 ($< 5\text{mm}$) en el 54% de las pacientes tratadas con exemestano.

Mediana de seguimiento 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, exemestano 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; $p=0,02425$).

Exemestano 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, status 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.

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

	Nº 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				
Mediana 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*; ITT = 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.

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 exemestano 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 exemestano 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 efectosimilar 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.

Biotransformación y eliminación:

El exemestano se metaboliza por oxidación del grupo metileno en la posición 6 por el isoenzima CYP 3A4 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 aromataasa 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 exemestano y la edad de los sujetos.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 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.

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: Exemestano Teva 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:

Manitol (E421)

Copovidona

Crospovidona

Celulosa microcristalina silicatada (conteniendo celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra)

Almidón glicolato sódico de patata (Tipo A)

Estearato magnésico (E470b)

Recubrimiento con película:

Hipromelosa (E464)

Macrogol 400

Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC-PVdC/aluminio.

Tamaños de envase:

10, 14, 20, 30, 50x1, 60, 90, 100 (blisters de 10, 14 o 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B
1º Planta, Alcobendas
28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73282

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

Marzo de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/ 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)