

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exemestano Vir 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de exemestano como principio activo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película, blancos, redondos, biconvexos, marcados con una “E” en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Exemestano está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres en estado posmenopáusico 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 es un comprimido de 25 mg una vez al día, preferiblemente después de una comida.

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 hormonal adyuvante secuencial (tamoxifeno seguido de exemestano) o antes si se da una recidiva del tumor.

En pacientes con cáncer de mama avanzado, el tratamiento con exemestano 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 conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,

En mujeres premenopáusicas y en mujeres embarazo y lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Exemestano 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 exemestano 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 exemestano 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 exemestano.

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 aromatasas. Las mujeres con déficit de vitamina D deberán recibir un suplemento de esta vitamina.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, 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 CYP3A4 y de las aldocetoreductasas (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 C_{max} en un 41%. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta de exemestano con medicamentos inductores conocidos del CYP3A4, tales como rifampicina, anticonvulsivos (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.

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

Exemestano 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 lo tanto, exemestano está contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia

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

Fertilidad

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

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. Advertit al paciente que, si se producen estos efectos, sus capacidades físicas y/o mentales necesarias para conducir o manejar maquinaria puede 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 puede atribuirse a las consecuencias farmacológicas habituales por privación de estrógenos (p. ej., sofocos).

Las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($>1/100$ a $\leq 1/10$); Poco frecuentes ($>1/1000$ a $\leq 1/100$); Raras ($>1/10000$ a $\leq 1/1000$); 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, mareo
Frecuentes	Síndrome del túnel carpiano, parestesia
Raros	Somnolencia

Trastornos vasculares:	
Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes	dolor abdominal, náuseas
Frecuentes	Vómito, diarrea, estreñimiento, dispepsia
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre
Raras	Hepatitis ^(†) , hepatitis colestática ^(†)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes	Aumento de la sudoración
Frecuentes	Alopecia, rrupción, urticaria, prurito
Raras	Pustulosis exantemática generalizada aguda ^(†)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético y articular (*)
Frecuentes	Fractura, osteoporosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes	Dolor, fatiga
Frecuentes	Edema periférico, astenia

(*) Incluye: artralgia, y con menor frecuencia dolor en las extremidades, artrosis, 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 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	Tamoxifeno
	(N = 2249)	(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%)
Fractura osteoporóticas	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto de miocardio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

En el estudio IES, la frecuencia de episodios cardíacos isquémicos en los grupos de tratamiento con exemestano y tamoxifeno fue del 4,5% frente al 4,2%, respectivamente. No se observó ninguna diferencia significativa para ningún episodio cardiovascular individual, incluyendo hipertensión (9,9% frente al 8,4%), infarto de miocardio (0,6% frente al 0,2%) e insuficiencia cardíaca (1,1% frente al 0,7%).

En el estudio IES, exemestano se asoció con una mayor incidencia de hipercolesterolemia en comparación con tamoxifeno (3,7% vs. 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 HDL-colesterol 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 los demás parámetros lipídicos analizados (colesterol total, LDL-colesterol, 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 con una frecuencia ligeramente mayor en el brazo de exemestano frente al de tamoxifeno (0,7% frente a <0,1%). La mayoría de las 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: <https://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 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 exemestano que podría ocasionar síntomas que supongan una amenaza para la vida. En ratas y en perros la dosis única oral letal fue equivalente a 2.000 y 4.000 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor esteroideo de la aromatasas; agente antineoplásico.

Código ATC : L02BG06

Mecanismo de acción

Exemestano es un inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasas, estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenediona. En las mujeres posmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos se obtiene a través de la transformación de los andrógenos en estrógenos mediante la enzima aromatasas en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasas 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 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con la dosis diaria de 25 mg, la aromatización en todo el organismo se redujo en un 98%.

Exemestano no posee actividad progestogénica ni estrogénica. Se ha observado una ligera actividad androgénica, probablemente debida al derivado 17-hidro, principalmente a dosis altas. En ensayos con dosis múltiples diarias, exemestano no ejerció efectos detectables sobre la síntesis suprarrenal de cortisol o aldosterona, determinada antes o después de la exposición a ACTH, lo que demuestra su selectividad respecto a las otras enzimas implicadas en la vía esteroideogénica.

Por lo tanto, no se requiere sustitución con glucocorticoides o mineralocorticoides. Se ha observado un ligero incremento, no dependiente de la dosis, en los niveles séricos de LH y FSH, incluso a dosis bajas: no obstante, este es un efecto que cabe esperar para la clase farmacológica y, probablemente, sea el resultado de una autorregulación a nivel pituitario debida a la reducción de los niveles de estrógenos, que estimula la secreción hipofisaria de gonadotropinas también en mujeres posmenopáusicas.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz

En un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego (IES), realizado en 4724 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama primario, con receptores de estrógenos positivos o desconocidos, se distribuyó aleatoriamente a pacientes que se habían mantenido libres de la enfermedad después de recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 2-3 años, a recibir 3-2 años de tratamiento con exemestano (25 mg/día) o con tamoxifeno (20 o 30 mg/día) para completar un total de 5 años de hormonoterapia.

Mediana de seguimiento de 52 meses en el IES

Tras 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 (SLE) frente al mantenimiento del tratamiento con tamoxifeno. El análisis mostró que, en el período de estudio observado, exemestano redujo el riesgo de recidiva del cáncer de mama en un 24% frente a tamoxifeno (cociente de riesgos instantáneos de 0,76; $p = 0,00015$). Se observó un efecto beneficioso de exemestano frente a tamoxifeno con respecto a la SLE, con independencia del estado ganglionar o la quimioterapia previa.

Exemestano también redujo significativamente el riesgo de cáncer de mama contralateral (cociente de riesgos instantáneos de 0,57, $p = 0,04158$).

En la población total del estudio, se observó una tendencia a la mejoría de la supervivencia global con exemestano (222 muertes) frente a tamoxifeno (262 muertes), con un cociente de riesgos instantáneos de 0,85 (prueba del orden logarítmico: $p = 0,07362$), lo que representa una reducción del 15% del riesgo de muerte a favor de exemestano. Se observó una reducción estadísticamente significativa del 23% del riesgo de muerte (cociente de riesgos instantáneos para la supervivencia global de 0,77; prueba de la X^2 de Wald: $p = 0,0069$) para exemestano frente a tamoxifeno, al efectuar el ajuste respecto a los factores pronóstico especificados previamente (es decir, estado de RE, estado ganglionar, quimioterapia anterior, uso de THS y uso de bisfosfonatos).

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

Criterio de valoración Población	Exemestano Episodios/N (%)	Tamoxifeno Episodios/N(%)	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor dd * P
Supervivencia libre de enfermedad				
Todas las pacientes	354/2352(15,1%)	453/2372(19,1%)	0,76 (0,67- 0,88)	0.00015
Pacientes con RE+	289/2023(14,3%)	370/2021(18,3%)	0,75 (0,65 –0,88)	0,00030
Cáncer de mama contralateral				
Todas las pacientes	20/2352(0,9%)	35/2372(1,5%)	0,57 (0,33 – 0,99)	0,04158
Pacientes con RE+	18/2023 (0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30 – 0,95)	0.03048
Supervivencia libre de cáncer de mama				
Todas las pacientes	289/2352(12,3%)	373/2372(15,7%)	0.76 (0,65 - 0,89)	0.00041
Pacientes con RE+	232/2023(11,5%)	305/2021(15,1%)	0,73 (0,62 - 0,87)	0,00038
Supervivencia libre de recidiva a distancia				
Todas las pacientes	248/2352(10,5%)	297/2372(12,5%)	0.83 (0,70 - 0,98)	0.02621

Pacientes con RE+	194/2023 (9,6%)	242/2021(12,0%)	0,78 (0,65 - 0,95)	0,01123
Supervivencia global				
Todas las pacientes	222/2352 (9,4%)	262/2372(11,0%)	0.85 (0,71 - 1,02)	0.07362
Pacientes con RE+	178/2023 (8,8%)	211/2021(10,4%)	0,84 (0,68 - 1,02)	0,07569

* Prueba del orden logarítmico; Pacientes con RE+ = pacientes con receptores de estrógenos positivos.

a.- La supervivencia libre de enfermedad se define como la primera manifestación de recidiva local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cualquier causa.

b.-La supervivencia libre de cáncer de mama se define como la primera manifestación de recidiva local o a distancia, cáncer de mama contralateral o muerte por cáncer de mama.

c.-La supervivencia libre de recidiva a distancia se define como la primera manifestación de recidiva a distancia o muerte por cáncer de mama;

d.- La supervivencia global se define como la incidencia de muerte por cualquier causa.

En el análisis adicional del subgrupo de pacientes con receptores de **estrógenos** positivos o con estado desconocido, el cociente de riesgos instantáneos global no ajustado para la supervivencia fue 0,83 (prueba del orden logarítmico: $p = 0,04250$), lo que representa una reducción clínica y estadísticamente significativa del 17% del riesgo de muerte.

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

Los resultados del subestudio de endometrio del IES indicaron que después de 2 años de tratamiento se produjo una reducción del grosor del endometrio de una mediana del 33% en las pacientes tratadas con exemestano, frente a ninguna variación destacable en las pacientes tratadas con tamoxifeno. Un engrosamiento del endometrio, observado al comienzo del tratamiento del estudio, se invirtió hasta la normalidad (< 5 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 (*hazard ratio* 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 (*hazard ratio* 0,82; $p=0,00263$), y la supervivencia libre de recurrencia (*hazard ratio* 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 (*hazard ratio* 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 una *hazard ratio* 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% (*hazard ratio* 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, la *hazard ratio* 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 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	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393

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
enfermedad ^a				
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.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado

En un ensayo clínico controlado, aleatorio y con revisión crítica, exemestano, a una dosis diaria de 25 mg, demostró una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia, del Tiempo hasta la Progresión (TP) y del Tiempo hasta el Fracaso del Tratamiento (TFT), en comparación con un tratamiento hormonal estándar con acetato de megestrol, en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, que había progresado después de, o durante, un tratamiento con tamoxifeno, bien como tratamiento adyuvante o como tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de Exemestano VIR, el exemestano se absorbe rápidamente. La fracción de la dosis absorbida desde el tracto gastrointestinal es elevada. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta en seres humanos, aunque se prevé que esté limitada por un efecto de primer paso extenso. Un efecto similar produjo en ratas y perros una biodisponibilidad absoluta del 5%. Después de una dosis única de 25 mg, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 18 ng/ml al cabo de 2 horas. La ingesta junto con alimentos incrementa la biodisponibilidad en un 40%.

Distribución

El volumen de distribución de exemestano, no corregido respecto a la biodisponibilidad oral, es de unos 20000 l. La cinética es lineal y la semivida de eliminación terminal es de 24 h. La unión a proteínas plasmáticas es del 90% y es independiente de la concentración. Exemestano y sus metabolitos no se unen a los eritrocitos.

Exemestano no se acumula de forma inesperada después de su administración repetida.

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

Exemestano se metaboliza por oxidación de la fracción metileno en la posición 6, por el isoenzima CYP 3A4 y/o por reducción del grupo 17-ceto por la aldocetorreductasa, seguida de 9 conjugación. El aclaramiento de exemestano es de unos 500 l/h, sin corrección respecto a la biodisponibilidad oral.

Los metabolitos son inactivos o la inhibición de la aromatasas es inferior a la del compuesto inicial.

La cantidad inalterada eliminada en orina es del 1% de la dosis. En orina y heces se eliminaron en una semana idénticas cantidades de exemestano marcado con ¹⁴C (40%).

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min), la exposición sistémica a exemestano fue dos veces mayor que en voluntarios sanos.

Dado el perfil de seguridad de exemestano, no se considera que sean necesarios ajustes de la dosis.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la exposición a exemestano es de 2 a 3 veces mayor que en voluntarios sanos. Dado el perfil de seguridad de exemestano, no se considera que sean necesarios ajustes de la dosis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicología: En general, los resultados de los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratas y perros, fueron atribuibles a la actividad farmacológica de exemestano, tales como los efectos sobre los órganos reproductores y accesorios. Solamente se observaron otros efectos toxicológicos (en el hígado, el riñón o el sistema nervioso central) a exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición máxima en seres humanos, lo que indicó una escasa relevancia para el uso clínico.

Mutagenicidad: Exemestano no fue genotóxico en bacterias (prueba de Ames), en células de hámster chino V79, en hepatocitos de rata o en el ensayo de micronúcleos de ratón. Aunque *in vitro* exemestano fue clastogénico en linfocitos, no fue clastogénico en dos estudios *in vivo*.

Toxicidad para la reproducción: Exemestano fue embriotóxico en ratas y conejos a niveles de exposición sistémica similares a los obtenidos en seres humanos a dosis de 25 mg/día. No se observaron indicios de teratogenia.

Carcinogenicidad: En un estudio de carcinogénesis de dos años en ratas hembra, no se observaron tumores relacionados con el tratamiento. En ratas macho se puso fin al estudio en la semana 92, debido a muerte precoz por nefropatía crónica. En un estudio de carcinogénesis de dos años realizado 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). Se considera que este hallazgo está relacionado con la inducción de enzimas microsómicas hepáticas, un efecto que se observó en ratones pero no en los estudios clínicos. También se constató un incremento en la incidencia de adenomas tubulares renales en ratones macho a la dosis alta (450 mg/kg/día). Se considera que este cambio es específico para la especie y el género y se produjo a una dosis que representa una exposición 63 veces mayor que la que tiene lugar a la dosis terapéutica humana. Se considera que ninguno de estos efectos tiene relevancia clínica para el tratamiento de pacientes con exemestano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra
Crospovidona
Hipromelosa (E464)
Manitol
Glicolato sódico de almidón (almidón de patata)
Estearato de magnesio
Polisorbato 80

Recubrimiento del comprimido

Opadry blanco OYS 9622, que está compuesto por:
Hipromelosa
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E171)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Exemestano VIR 25 mg se presenta en envases blister blancos de PVC/PVDC/Aluminio, conteniendo: 15, 20, 30, 90, 100 o 120 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.
C/ Laguna 66-70, Polígono Industrial URTINSA II, 28923 Alcorcón (Madrid) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75.283

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

Enero 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021