

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exemestano Enia 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

Comprimido recubierto 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 para el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptores de estrógenos positivos, después de 2-3 años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno.

Exemestano está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de un tratamiento antiestrogénico. No se ha observado eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativo.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos y pacientes de edad avanzada

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

En pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, el tratamiento con exemestano debe continuar hasta la finalización de un período de cinco años de tratamiento hormonal adyuvante secuencial combinado (tamoxifeno seguido de exemestano), o antes si se produce una recidiva del tumor.

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

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Exemestano no está recomendado para su uso en niños.

4.3 Contraindicaciones

Exemestano Enia está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad a exemestano o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en mujeres premenopáusicas
- en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exemestano no debe administrarse a mujeres con estado endocrino premenopáusico. Por lo tanto, siempre que sea clínicamente adecuado, deberá determinarse el estado postmenopáusico a través de la evaluación de las concentraciones de LH, FSH y estradiol.

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

Exemestano es un potente fármaco reductor de las concentraciones de estrógenos, y se ha observado una reducción de la densidad mineral ósea y un aumento de la tasa de fracturas tras su administración (ver sección 5.1). Por ello, en mujeres en tratamiento adyuvante con exemestano que sufran osteoporosis o con riesgo de padecer osteoporosis, debe efectuarse una evaluación formal de su densidad mineral ósea, mediante densitometría ósea, al comienzo del tratamiento. Deberá instaurarse un tratamiento para la osteoporosis en pacientes de riesgo, aunque no existen datos adecuados para poder concluir sobre los efectos del tratamiento para la pérdida de densidad mineral ósea causada por exemestano. Las pacientes tratadas con exemestano deben someterse a una monitorización rigurosa.

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 datos obtenidos *in vitro* muestran que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP)3A4 y las aldocetoreductasas (ver sección 5.2) y que no inhibe ninguna de las principales isoenzimas CYP. En un estudio clínico farmacocinético, la inhibición específica del CYP3A4 por parte de ketoconazol no reveló efectos significativos sobre la farmacocinética de exemestano.

En un estudio de interacción con rifampicina, un potente inductor del CYP450, a una dosis de 600 mg al día y una dosis única de exemestano de 25 mg, el AUC de exemestano se redujo en un 54% y la C_{max} en un 41%. Puesto que no se ha evaluado la relevancia clínica de esta interacción, la administración simultánea de fármacos de los que se conoce que son inductores del CYP3A4, tales como rifampicina, anticonvulsivos (p. ej. fenitoína y carbamazepina) y fitofármacos que contengan hipérico (*Hypericum perforatum* o Hierba de San Juan), puede reducir la eficacia de exemestano.

Exemestano debe utilizarse con precaución con fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 y que posean un margen terapéutico estrecho. No se dispone de experiencia clínica del uso concomitante de exemestano con otros fármacos antineoplásicos.

Exemestano no debe administrarse simultáneamente con medicamentos que contengan estrógenos, ya que anularían su acción farmacológica.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de embarazadas a exemestano. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por lo tanto, exemestano está contraindicado en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si exemestano se excreta en la leche materna. Exemestano no debe administrarse a mujeres durante el período de lactancia.

Mujeres en estado perimenopáusicas o en edad fértil

El médico debe comentar la necesidad de una anticoncepción adecuada con las mujeres que puedan quedarse embarazadas, incluyendo las mujeres perimenopáusicas o que recientemente hayan pasado a ser postmenopáusicas, hasta que su estado postmenopáusicas se determine perfectamente (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se han descrito casos de letargo, somnolencia, astenia y mareo al utilizar el fármaco. Debe informarse a las pacientes de que, en caso de que se produzcan estos efectos, las capacidades físicas y/o mentales necesarias para conducir o utilizar máquinas pueden verse disminuidas.

4.8 Reacciones adversas

Exemestano fue generalmente bien tolerado en todos los estudios clínicos efectuados a una dosis estándar de 25 mg/día, y normalmente las reacciones adversas tuvieron una intensidad de leve a moderada.

La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 7,4% en pacientes con cáncer de mama precoz que recibieron un tratamiento adyuvante con exemestano después de un tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente fueron sofocos (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

La tasa de abandonos debida a reacciones adversas fue del 2,8% en la población global de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente fueron sofocos (14%) y náuseas (12%).

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

A continuación se detallan las reacciones adversas descritas por clasificación de órganos del sistema y frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 10\%$)

frecuentes ($> 1\%$ a $\leq 10\%$)

poco frecuentes ($> 0,1\%$ a $\leq 1\%$)

raras (>0,01% a ≤ 0,1%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia
Trastornos psiquiátricos:	
<i>Muy frecuentes</i>	Insomnio
<i>Frecuentes</i>	Depresión
Trastornos del Sistema Nervioso:	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea
<i>Frecuentes</i>	Mareo, síndrome del túnel carpiano
<i>Poco frecuentes</i>	Somnolencia
Trastornos vasculares:	
<i>Muy frecuentes</i>	Sofocos
Trastornos gastrointestinales:	
<i>Muy frecuentes</i>	Náuseas
<i>Frecuentes</i>	Dolor abdominal, vómito, estreñimiento, dispepsia, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
<i>Muy frecuentes</i>	Aumento de la sudoración
<i>Frecuentes</i>	Erupción cutánea, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
<i>Muy frecuentes</i>	Dolor musculoesquelético y articular (*)
<i>Frecuentes</i>	Osteoporosis, fractura
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
<i>Muy frecuentes</i>	Fatiga
<i>Frecuentes</i>	Dolor, edema periférico
<i>Poco frecuentes</i>	Astenia

(*) Incluye: artralgia, y con menor frecuencia dolor en las extremidades, artrosis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez articular.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En pacientes con cáncer de mama avanzado, en raras ocasiones se ha observado trombocitopenia y leucopenia. Se ha observado una reducción ocasional de las cifras de linfocitos en aproximadamente el 20% de los pacientes que recibieron exemestano, especialmente en pacientes con linfopenia previa; sin embargo, los valores medios de linfocitos en estas pacientes no cambiaron significativamente a lo largo del tiempo y no se observó un incremento correspondiente de las infecciones virales. Estos efectos no se han observado en pacientes tratadas en estudios de cáncer de mama en estadios iniciales.

Trastornos hepatobiliares

Se ha observado elevación de los parámetros de las pruebas de función hepática incluyendo enzimas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de los efectos adversos especificados anteriormente y de las enfermedades observadas en los pacientes del estudio de cáncer de mama precoz (IES), con independencia de la causa, durante el tiempo que recibieron el tratamiento del fármaco en estudio y hasta 30 días después de la suspensión de 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%)
Alteración visual	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolia	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fractura osteoporótica	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% frente al 2,1%).

En un estudio diferente, doble ciego y aleatorio, mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama precoz de bajo riesgo, fueron tratadas con exemestano (N=73) o placebo (N=73) durante 24 meses. Exemestano se asoció con una reducción media del 7%-9% del HDL-colesterol plasmático, frente a un incremento del 1% observado con el placebo. También se produjo una reducción del 5%-6% de los niveles de apolipoproteína A1 en el grupo de exemestano frente al 0%-2% con el 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. La significación clínica de estos resultados no está clara.

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

Reacciones adversas en la experiencia postcomercialización

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, hepatitis colestásica.

Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia de forma fiable o determinar una relación causal con la exposición al fármaco.

4.9 Sobredosis

Se han realizado ensayos clínicos con exemestano, administrado en dosis únicas de hasta 800 mg a voluntarias sanas, y en dosis de hasta 600 mg al día en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. Se desconoce la dosis única de exemestano que podría provocar síntomas potencialmente mortales. En ratas y en perros se observó mortalidad después de dosis orales únicas equivalentes a 2.000 y 4.000 veces, respectivamente, la dosis recomendada en seres humanos sobre la base de mg/m². No existe un antídoto específico para la sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. Están indicados cuidados de soporte generales, incluida una monitorización frecuente de las constantes vitales y una observación atenta de la paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Código ATC: L02BG06

Exemestano es un inhibidor esteroideo de la aromatasa, irreversible, relacionado estructuralmente con el sustrato natural androstenodiona. En mujeres postmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente a partir de la conversión de andrógenos en estrógenos por medio de la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógenos por medio de la inhibición de la aromatasa constituye un tratamiento eficaz y selectivo para el cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas, exemestano por vía oral redujo significativamente las concentraciones séricas de estrógenos a partir de una dosis de 5 mg, alcanzándose la supresión máxima (>90%) con una dosis de 10-25 mg. En pacientes postmenopáusicas 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 terapia de 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 postmenopáusicas.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz

En un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego, realizado en 4724 pacientes postmenopáusicas 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.

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 X2 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).

En la tabla siguiente se resumen los principales resultados de eficacia en todas las pacientes (población por intención de tratar) y en pacientes con receptores de estrógenos positivos:

Criterio de valoración	Exemestano	Tamoxifeno	Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	Valor de p*
Población	Episodios/N (%)	Episodios/N(%)		
Supervivencia libre de enfermedad ^a				
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 ^b				
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 ^c				
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 ^d				
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 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 de un subestudio de endometrio 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.

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 postmenopáusicas 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, 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.

Biotransformación y 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 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 aromatasa 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 ^{14}C (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.

Mutagenia: 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.

Carcinogenia: En un estudio de carcinogenia 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 carcinogenia 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

Carboximetilalmidón sódico (almidón de patata)

Estearato de magnesio
Polisorbato 80

Recubrimiento del comprimido

Opadry blanco Y-1-7000, que está compuesto por:
Hipromelosa
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Exemestano Enia 25 mg se presenta en envases blister blancos de PVC/PVDC/Aluminio, conteniendo 30 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

ENIA LIPOTECH, S.L.
C/ La Granja, 1
28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre/2012