

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exemestano Accord 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de exemestano.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 90,40 mg manitol

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color blanco o casi blanco, marcados en una cara con E25 y lisos por la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Exemestano está indicado para el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales (EBC) 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 posmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad ha progresado después de tratamiento antiestrogénico. No se ha observado eficacia en pacientes con receptor de estrógenos negativos.

#### 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 administrado una vez al día, preferiblemente, 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 Accord está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes (incluidos en la sección 6.1), en mujeres premenopáusicas y 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 (DMO) y un aumento de la tasa de fracturas tras su administración (ver sección 5.1). Al inicio del tratamiento adyuvante con exemestano, las mujeres con osteoporosis o con riesgo de osteoporosis deben tener una evaluación de su salud mineral ósea al inicio del tratamiento, basada en las directrices y prácticas clínicas actuales. Las pacientes con enfermedad avanzada deben tener su densidad mineral ósea evaluada caso por caso. Aunque no existen datos adecuados que muestren los efectos sobre el tratamiento de la pérdida de densidad mineral ósea debida a exemestano, las pacientes tratadas con exemestano deben ser estrechamente monitorizadas y debe prescribirse tratamiento, o prevención, para la osteoporosis en pacientes de riesgo.

Se debe considerar la evaluación rutinaria de los niveles de 25-hidroxi vitamina D antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la aromataza, debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina D en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales. Las mujeres con déficit de vitamina D deben recibir suplemento de vitamina D.

#### Sodio

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

### 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 CYP3A4 y las aldocetorreductasas (ver sección 5.2) y no inhibe ninguna de las principales isoenzimas CYP. En un estudio clínico farmacocinético, la inhibición específica de CYP 3A4 por parte de ketoconazol no reveló efectos significativos sobre la farmacocinética de exemestano.

En un estudio de interacción con rifampicina, un potente inductor de 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  $C_{\text{máx}}$  en un 41%. Puesto que no se ha evaluado la relevancia clínica de esta interacción, la administración simultánea de fármacos inductores conocidos de CYP3A4, tales como rifampicina, antiepilépticos (p. ej. fenitoína y carbamazepina) y fitofármacos que contienen hipérico (Hierba de San Juan), puede reducir la eficacia de exemestano.

Exemestano debe utilizarse con precaución con fármacos metabolizados a través de CYP3A4 y que poseen un margen terapéutico estrecho. No se dispone de experiencia clínica con el 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 a exemestano en embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado 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 utilizarse durante la lactancia.

##### Mujeres en estado perimenopáusico o en edad fértil

El médico debe comentar la necesidad de una anticoncepción adecuada con las mujeres que puedan quedarse embarazadas, incluidas las mujeres perimenopáusicas o que recientemente hayan pasado a ser postmenopáusicas, hasta que su estado postmenopáusico se determine completamente (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

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

Se han descrito casos de adormecimiento, somnolencia, astenia y mareo al utilizar exemestano. Debe informarse a las pacientes de que, en caso de que se produzcan estos acontecimientos, las capacidades físicas o mentales necesarias para conducir o utilizar máquinas podrían resultar afectadas.

#### **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 recibían tratamiento adyuvante con exemestano después de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno. Las reacciones adversas más frecuentes incluyeron sofocos (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

La tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue del 2,8% en la población global de pacientes con cáncer de mama avanzado. Las reacciones adversas más frecuentes incluyeron sofocos (14%) y náuseas (12%).

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

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

Las frecuencias se definen como: 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

<i>Muy frecuentes</i>	Leucopenia (**)
<i>Frecuentes</i>	Trombocitopenia(**)
<i>Frecuencia no conocida</i>	Recuento de linfocitos disminuido(**)

**Trastornos del sistema inmune:**

<i>Poco frecuentes</i>	Hipersensibilidad
------------------------	-------------------

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

<i>Frecuentes</i>	Anorexia
-------------------	----------

**Trastornos psiquiátricos:**

<i>Muy frecuentes</i>	Depresión, insomnio
-----------------------	---------------------

**Trastornos del sistema nervioso:**

<i>Muy frecuentes</i>	Dolor de cabeza, mareo
<i>Frecuentes</i>	Síndrome del túnel carpiano, parestesia
<i>Raras</i>	Somnolencia

**Trastornos vasculares:**

<i>Muy frecuentes</i>	Sofocos
-----------------------	---------

**Trastornos gastrointestinales:**

<i>Muy frecuentes</i>	Dolor abdominal, náuseas
<i>Frecuentes</i>	Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia

**Trastornos hepatobiliares**

<i>Raras</i>	Hepatitis <sup>(†)</sup> , hepatitis colestática <sup>(†)</sup>
--------------	---

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

<i>Muy frecuentes</i>	Hiperhidrosis
<i>Frecuentes</i>	Alopecia, erupción, urticaria y prurito
<i>Raras</i>	Pustulosis exantemática aguda generalizada <sup>(†)</sup>

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

<i>Muy frecuentes</i>	Dolor musculoesquelético y articular (*)
<i>Frecuentes</i>	Osteoporosis, fractura

**Trastornos generales y en alteraciones en el lugar de administración:**

<i>Muy frecuentes</i>	Dolor, fatiga
-----------------------	---------------

*Frecuentes*

Edema periférico, astenia

***Exploraciones  
complementarias***

*Muy frecuentes*

Aumento de las enzimas hepáticas<sup>(†)</sup>, aumento de la bilirrubina en sangre<sup>(†)</sup>, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre<sup>(†)</sup>

(\*) 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, en raras ocasiones se ha observado trombocitopenia y leucopenia. Se ha observado una reducción ocasional de las cifras de linfocitos aproximadamente en el 20% de pacientes que reciben exemestano, especialmente en pacientes con linfopenia previa; no obstante, los valores medios de linfocitos en estas pacientes no cambiaron significativamente con el 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.

(†) Frecuencia calculada a partir de la regla de 3/X.

En la tabla siguiente se muestra la frecuencia de efectos adversos especificados anteriormente y enfermedades en el estudio de cáncer de mama precoz, Intergroup Exemestane Study (IES), con independencia de la causa, observada en pacientes que reciben el tratamiento del estudio y hasta 30 días después de la suspensión de dicho tratamiento.

<b>Efectos adversos y enfermedades</b>	<b>Exemestano (N = 2249)</b>	<b>Tamoxifeno (N = 2279)</b>
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 era 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 a una mayor incidencia de hipercolesterolemia en comparación con tamoxifeno (3,7% frente al 2,1%).

En un estudio independiente, doble ciego y aleatorizado de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama precoz de bajo riesgo tratadas con exemestano (N=73) o placebo (N=73) durante 24 meses, exemestano se asoció a una reducción media del 7%-9% del colesterol HDL plasmático, frente a un incremento del 1% con placebo. También se produjo una reducción del 5%-6% de los niveles de apolipoproteína A1 en el grupo de exemestano frente al 0%-2% para placebo. El efecto sobre los demás parámetros lipídicos analizados (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína B y lipoproteína a) fue muy similar entre 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 pacientes tratadas con exemestano con 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 hasta 800 mg en 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 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/m<sup>2</sup>. 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 aromatasas; agente antineoplásico, código ATC: L02BG06.

#### Mecanismo de acción

Exemestano es un inhibidor esteroideo de la aromatasas irreversible, relacionado estructuralmente con el sustrato natural androstenodiona. En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente a partir de la conversión de andrógenos a estrógenos a través de la enzima aromatasas en tejidos periféricos. La privación de estrógenos a través de la inhibición de la aromatasas constituye un tratamiento eficaz y selectivo para el cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas. En mujeres posmenopáusicas, 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 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 o estrogénica. Se ha observado una ligera actividad androgénica, probablemente debido al derivado 17-hidro, principalmente a dosis altas. En ensayos a 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 otras enzimas implicadas en la vía esteroidogénica.

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

### Eficacia clínica y seguridad

#### Tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (IES), realizado en 4724 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama primario con receptores de estrógenos positivos o desconocido, se aleatorizó a pacientes que se habían mantenido libres de 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 tamoxifeno (20 o 30 mg/día) para 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 a 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 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 para 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  $\chi^2$  de Wald:  $p = 0,0069$ ) para exemestano frente a tamoxifeno al efectuar el ajuste respecto a 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 52 meses en todas las pacientes (población por intención de tratar) y en pacientes con receptores de estrógenos positivos:

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Exemestano</b>	<b>Tamoxifeno</b>	<b>Cociente de riesgos instantáneos (IC)</b>	<b>Valor de <math>p^*</math></b>
	<b>Episodios/N (%)</b>	<b>Episodios/N (%)</b>		



Población			del 95%)	
<b>Supervivencia libre de enfermedad<sup>a</sup></b>				
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
<b>Cáncer de mama contralateral</b>				
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
<b>Supervivencia libre de cáncer de mama<sup>b</sup></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
<b>Supervivencia libre de recidiva a distancia<sup>c</sup></b>				
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
<b>Supervivencia global<sup>d</sup></b>				
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;

<sup>a</sup>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;

<sup>b</sup>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;

<sup>c</sup>La supervivencia libre de recidiva a distancia se define como la primera manifestación de recidiva a distancia o muerte por cáncer de mama;

<sup>d</sup>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 estado desconocido, el cociente de riesgos instantáneos global no ajustado para la supervivencia era de 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 pacientes tratadas con exemestano que con tamoxifeno (4,5% y 3,3% respectivamente,  $p = 0,038$ ).

Los resultados de un subestudio de endometrio del IES indican 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. El engrosamiento del endometrio, observado al principio 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 ( $p = 0,004$ ).

<b>Resultados de eficacia del IES en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en estadios iniciales (IDT)</b>				
	<b>N.º de acontecimientos</b>		<b>Cociente de riesgo (<i>HR</i>)</b>	
	<b>Exemestano</b>	<b>Tamoxifeno</b>	<b>Cociente de riesgo (<i>HR</i>)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 34,5 meses</b>				
Supervivencia libre de enfermedad <sup>a</sup>	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Supervivencia libre de cáncer de mama <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Supervivencia global <sup>d</sup>	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
<b>Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 52 meses</b>				
Supervivencia libre de enfermedad <sup>a</sup>	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015

Supervivencia libre de cáncer de mama <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Supervivencia global <sup>d</sup>	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
<b>Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 87 meses</b>				
Supervivencia libre de enfermedad <sup>a</sup>	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Supervivencia libre de cáncer de mama <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Supervivencia global <sup>d</sup>	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
<b>Mediana de tratamiento de 30 meses y mediana de seguimiento de 119 meses</b>				
Supervivencia libre de enfermedad <sup>a</sup>	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Supervivencia libre de cáncer de mama <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Supervivencia global <sup>d</sup>	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, aleatorizado y con revisión crítica, exemestano a una dosis diaria de 25 mg ha demostrado una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia, el tiempo hasta la progresión (TP) y el 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, el tratamiento con tamoxifeno como tratamiento adyuvante o tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción:

Después de la administración oral de Exemestano Accord, el exemestano se absorbe rápidamente. La fracción de la dosis absorbida del tubo digestivo 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 una biodisponibilidad absoluta en ratas y perros 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 la administración repetida.

### Eliminación:

Exemestano se metaboliza por oxidación de la fracción metileno en la posición 6 por parte de la isoenzima CYP 3A4 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 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 cantidades equivalentes (40%) de exemestano marcado con  $^{14}\text{C}$  en una semana.

### 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 ( $\text{CL}_{\text{cr}} < 30$  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 en los estudios de toxicología a dosis repetidas en ratas y perros eran 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 la prueba de micronúcleos de ratón. Aunque exemestano fue clastogénico en linfocitos *in vitro*, 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 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 dato está relacionado con la inducción de enzimas microsómicas hepáticas, un efecto que se observa en ratones pero no en estudios clínicos. También se constató un incremento de 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. No se considera que ninguno de estos efectos tenga relevancia clínica para el tratamiento de pacientes con exemestano.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido:

Manitol  
Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Carboximetilalmidón sódico (de patata)  
Hipromelosa E5  
Polisorbato 80  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa 6cp (E464)  
Macrogol (400)  
Dióxido de titanio (E171)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

30 meses.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Exemestano Accord 25 mg se presenta en blísters opacos blancos de PVC/PVdC-Alu.

Tamaño de envase:

15, 20, 28 30, 90, 98, 100 y 120 comprimidos.

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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edificio Est, 6ª planta

08039 Barcelona. España.

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

72794

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

Abril 2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2023