

RESUMEN DE LA INFORMACION FARMACOLÓGICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exemestano 25 mg tabletas recubiertas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: exemestano.

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de exemestano.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de segunda línea de cáncer avanzado de seno en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido en el cual la enfermedad haya progresado después de la terapia antiestrogénica.

Tratamiento hormonal de tercera línea de cáncer de seno avanzado en mujeres con estado postmenopáusico natural o inducido cuya enfermedad haya progresado después de tratamientos con antiestrógenos ya sean inhibidores no esteroideos de la aromatasa o progestinas.

Tratamiento coadyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente de estado desconocido o positivo a receptores estrogénicos, con el fin de reducir el riesgo de Recidiva (distante y locorregional) y de cáncer contralateral.

Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas.

4.2 Posología y forma de administración

Pacientes adultos y de edad avanzada

La dosis recomendada de exemestano es un tableta 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.

Niños

Su uso en niños no está recomendado.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia o a cualquiera de sus excipientes.

Embarazo, lactancia.

El medicamento no debe administrarse a mujeres en estado endocrino premenopáusico. No debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contengan estrógenos.

Debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos metabolizados por citocromo p450.

4.4 Precauciones y Advertencias

Exemestano no debe administrarse a mujeres con estado endocrino premenopáusico. por lo tanto, siempre que se considere clínicamente apropiado, se deberán medir previamente los niveles de LH, FSH y estradiol.

No debe administrarse concomitantemente con productos que contengan estrógenos ya que estos impedirán su acción farmacológica. dado que el exemestano es un potente agente reductor de los niveles de estrógenos, se prevé que se produzcan reducciones de la densidad mineral ósea. Las pacientes tratadas con exemestano deberán monitorearse rigurosamente y se debe iniciar un tratamiento para la osteoporosis cuando sea necesario.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los resultados obtenidos in vitro han demostrado que el fármaco se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y de las aldocetorreductasas (ver sección 5.2) y que no inhibe ninguno de los principales isoenzimas CYP. En un ensayo clínico de farmacocinética, la inhibición específica del CYP 3A4 mediante ketoconazol no mostró efectos significativos sobre la farmacocinética de exemestano.

En un estudio de interacción administrando una dosis diaria de 600 mg de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, y una dosis única de 25 mg de exemestano, el AUC de exemestano disminuyó en un 54% y la C_{máx} en un 41. Dado que la relevancia clínica de esta interacción no ha sido evaluada, la administración conjunta de Exemestano con fármacos inductores conocidos del CYP3A4, tales como rifampicina, antiepilépticos (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 ser utilizado con precaución con fármacos que son metabolizados vía CYP3A4 y con estrecho margen terapéutico. No hay experiencia clínica del uso concomitante de Exemestano con otros fármacos antineoplásicos.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

No se sabe si el exemestano se excreta por la leche humana. Exemestano no debería administrarse a mujeres lactantes.

Mujeres en estado perimenopáusico o con posibilidad de concebir

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

En general, exemestano se toleró bien en todos los estudios clínicos llevados a cabo con una dosis habitual de 25 mg/día, y los efectos secundarios fueron normalmente de leves a moderados.

La tasa de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 7,4% en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que recibían tratamiento adyuvante con exemestano tras un tratamiento inicial adyuvante con tamoxifeno.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron sofocos (22%), artralgia (18%) y fatiga (16%).

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

La mayoría de las reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas habituales por privación de estrógenos (ej.: sofocos).

Las reacciones adversas notificadas se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencias. 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 $< 1/1.000$)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Anorexia

Trastornos psiquiátricos:

Muy frecuentes: Insomnio

Frecuentes: Depresión

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Cefalea

Frecuentes: Mareos, síndrome del túnel carpiano

Poco frecuentes: Somnolencia

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes: Sofocos

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, dispepsia, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Aumento de la sudoración

Frecuentes: Erupción, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Dolor articular y musculoesquelético (*)

Frecuentes: Osteoporosis, fracturas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Fatiga

Frecuentes: Dolor, edema periférico

Poco frecuentes: Astenia.

(*) Incluye: artralgia y menos frecuentemente 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, 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.

Trastornos hepatobiliares

Se ha observado una elevación de los parámetros analíticos de la función hepática, incluyendo enzimas, bilirrubina y fosfatasa alcalina.

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

Efectos adversos y enfermedades	Exemestano = 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
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
Alteraciones visuales	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolismo	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fracturas osteoporóticas	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto de miocardio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

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

En el estudio IES, exemestano se asoció con una incidencia más alta de hipercolesterolemia en comparación con tamoxifeno (3,7% 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 colesterol HDL plasmático del 7-9%, frente a un incremento del 1% con placebo. Hubo también una reducción de un 5-6% en apolipoproteína A1 en el grupo de exemestano frente al 0-2% para placebo. El efecto sobre el resto de parámetros lipídicos analizados (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína-B y lipoproteína-A) fue muy similar en los dos grupos de tratamiento. El significado clínico de estos resultados no está claro.

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

Reacciones adversas a partir de la experiencia post-comercialización

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis, hepatitis colestática.

Debido a que las reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de forma fidedigna o establecer una relación causal con el medicamento.

4.9 Sobredosis

Se han realizado ensayos clínicos con exemestano administrado en dosis únicas de 800 mg como máximo a voluntarias sanas y de 600mg/día como máximo a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se conoce la dosis única de exemestano que podría ocasionar síntomas que supongan una amenaza para la vida. En ratas y perros la dosis única oral letal fue equivalente a 2000 y 4000 veces, respectivamente, la dosis humana recomendada (en base a mg/m²). No existe un antídoto específico para la sobredosificación; el tratamiento debe ser sintomático. Realizar un tratamiento general de soporte, incluyendo una monitorización frecuente de los signos vitales y una vigilancia estrecha del paciente.

Fabricado por: Laboratorios Normon S.A. Madrid, España.

Para: Galenicum Health Colombia S.A.S.