

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AROMASIN 25 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține exemestan 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare drajeu conține zahăr 30,2 mg și para-hidroxibenzoat de metil 0,003 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeuri

Drajeuri rotunde, biconvexe, aproape albe, inscripționate cu 7663 pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aromasin este indicat în tratamentul adjuvant al cancerului invaziv al glandei mamare, în stadiu incipient (CMI), cu receptori estrogenici prezenți, la femeile în postmenopauză, după 2-3 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen.

De asemenea Aromasin este indicat în tratamentul cancerului avansat al glandei mamare, la femeile în postmenopauză fiziologică sau indusă, la care boala a progresat sub tratament antiestrogenic. Eficacitatea sa nu a fost demonstrată la paciențele a căror tumoră este lipsită de receptori estrogenici.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Femei adulte și vârstnice

Doza recomandată este de un drajeu Aromasin a 25 mg o dată pe zi, de preferință după masă.

În cancerul glandei mamare incipient, tratamentul cu Aromasin trebuie să continue până la completarea celor 5 ani de tratament hormonal secvențial combinat adjuvant (tamoxifen urmat de Aromasin) sau mai devreme dacă se produce recidiva tumorii.

În cancerul glandei mamare avansat, tratamentul cu Aromasin *trebuie continuat până când progresia tumorii este evidentă*.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei în caz de insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Aromasin nu este indicat la copii.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la exemestan sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Femei în premenopauză.

În perioada de sarcină și alăptare.

La copii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aromasin nu trebuie administrat în premenopauză. De aceea, atunci când este necesar, statusul de postmenopauză trebuie confirmat prin măsurarea concentrațiilor plasmatice de LH, FSH și estradiol.

Aromasin trebuie folosit cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică sau renală.

Drajeurile Aromasin conțin zahăr și, de aceea, nu trebuie administrate pacientelor cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei.

Drajeurile Aromasin conțin metil-para-hidroxi benzoat, care poate provoca reacții alergice (posibil chiar întârziate).

Aromasin este un medicament potent care scade concentrația de estrogeni, în urma administrării au fost observate o reducere a densității minerale osoase (DMO) și o frecvență crescută a fracturilor (vezi pct. 5.1). La inițierea tratamentului adjuvant cu Aromasin, la femeile cu osteoporoză sau cu risc de osteoporoză trebuie evaluată densitatea minerală conform ghidurilor clinice și a practicii curente. La pacientele cu boală avansată trebuie evaluată DMO în funcție de caz. Deși nu există date care să demonstreze efectul tratamentului cu Aromasin asupra diminuării densității minerale osoase, pacientele tratate cu Aromasin trebuie monitorizate cu atenție și, dacă este necesar, se recomandă inițierea tratamentului sau profilaxia osteoporozei.

Trebuie luată în considerare evaluarea de rutină a valorii 25 hidroxi vitaminei D înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor de aromatază, datorită prevalenței crescute de deficite severe la femeile cu cancer mamar incipient. La femeile cu deficit de vitamina D trebuie să se administreze tratament suplimentar cu vitamină D.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per drajeu, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii *in vitro* arată că medicamentul este metabolizat prin intermediul izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 și al aldocetoreductazelor (vezi pct. 5.2) și nu inhibă nici o altă izoenzimă CYP importantă. Într-un studiu clinic farmacocinetic, inhibarea specifică a CYP3A4 prin ketoconazol nu a influențat semnificativ farmacocinetica exemestan.

Într-un studiu privind interacțiunea dintre rifampicină, un inductor potent al CYP450, în doze de 600 mg pe zi și exemestan în doză unică de 25 mg, ASC a exemestan a fost diminuată cu 54%, iar C_{max} cu 41%. Deoarece relevanța clinică a acestor rezultate nu a fost evaluată, trebuie avută în vedere posibila diminuare a eficacității Aromasin de către rifampicină, medicamentele anticonvulsivante (cum sunt fenitoina și carbamazepina) și preparatele din plante conținând *Hypericum perforatum* (sunătoare), cunoscuți inductori ai CYP3A4.

Aromasin trebuie folosit cu prudență concomitent cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și au un indice terapeutic îngust. Nu există experiență clinică privind folosirea Aromasin împreună cu alte medicamente antineoplazice.

Aromasin nu trebuie folosit concomitent cu medicamente conținând estrogeni deoarece acestea împiedică acțiunea sa farmacologică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice referitoare la expunerea gravidelor la Aromasin. Studii la animale au dovedit efecte toxice asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). De aceea, Aromasin este contraindicat la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă exemestan se excretă în laptele uman. Aromasin nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

Femeile în perimenopauză sau cu potențial fertil

Medicul trebuie să discute necesitatea unei contracepții adecvate cu femeile care pot rămâne gravide, inclusiv femeile în perimenopauză sau care au intrat recent în postmenopauză, până când statusul lor de postmenopauză este complet stabilit (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Exemestan are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Au fost raportate somnolență, astenie și amețeli legate de utilizarea exemestan. Pacientele trebuie avertizate că, dacă prezintă aceste manifestări, capacitatea fizică și/sau mentală de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Aromasin a fost, în general, bine tolerat în toate studiile clinice efectuate cu Aromasin cu o doză standard de 25 mg/zi, iar reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare până la moderate.

Frecvența de întrerupere a tratamentului datorită evenimentelor adverse a fost de 7,4% la pacientele cu cancer de sân incipient care au primit ca tratament adjuvant Aromasin după un tratament adjuvant inițial cu tamoxifen. Cele mai frecvente reacții adverse au fost eritem facial (22%), artralgia (18%) și oboseala (16%).

Frecvența de întrerupere a tratamentului datorită evenimentelor adverse a fost de 2,8% la pacientele cu cancer de sân avansat. Cele mai frecvente reacții adverse au fost bufeurile (14%) și greața (12%).

Majoritatea reacțiilor adverse pot fi atribuite consecințelor farmacologice normale ale privării de estrogeni (de exemplu – bufeurile).

Reacțiile adverse raportate în urma studiilor clinice și a experienței după lansarea pe piață sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:

Foarte frecvente

Leucopenie (**)

Frecvente

Trombocitopenie(**)

Cu frecvență necunoscută

Scăderea numărului de limfocite (**)

Tulburări ale sistemului imunitar:

Mai puțin frecvente

Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente

Anorexie

Tulburări psihice:

Foarte frecvente

Insomnie

Depresie

Tulburări ale sistemului nervos:

Foarte frecvente

Frecvente

Rare

Cefalee, amețelă

Sindrom de tunel carpian, parestezii

Somnolență

Tulburări cardiace:

Foarte frecvente

Bufeuri

Tulburări gastro-intestinale:

Foarte frecvente

Frecvente

Dureri abdominale, greață

Vărsături, diaree, constipație, dispepsie

Tulburări hepatobiliare

Rare

Hepatită^(†), hepatită colestatică^(†)**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**

Foarte frecvente

Frecvente

Rare

Hiperhidroză

Alopecie, erupții cutanate, urticarie, prurit

Pustuloză exantematică acută generalizată^(†)**Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului****conjunctiv:**

Foarte frecvente

Frecvente

Dureri musculo-scheletice și ale articulațiilor^(*)

Fractură, osteoporoză,

Tulburări generale și la nivelul locului de**administrare:**

Foarte frecvente

Frecvente

Dureri, fatigabilitate

Edem periferic

Astenie

Investigații diagnostice:

Foarte frecvente

Creșterea enzimelor hepatice, creșterea bilirubinei

serice, creșterea fosfatazei alcaline serice

(*) Sunt incluse: artralgia și mai puțin frecvent dureri ale extremităților, osteoartrită, dureri de spate, artrită, mialgie și rigiditate articulară.

(**) La pacientele cu cancer mamar avansat, trombocitopenia și leucopenia au fost raportate rar. La aproximativ 20% dintre pacientele la care se administrează Aromasin a fost observată o scădere ocazională a limfocitelor, mai ales la pacientele cu limfopenie preexistentă; cu toate acestea, valorile medii ale limfocitelor la aceste paciente nu s-au modificat semnificativ în timp și nu a fost observată o creștere corespunzătoare a infecțiilor virale. Aceste efecte nu au fost observate în studiile efectuate la paciente tratate cu cancer mamar în faze incipiente.

(†) Frecvență calculată conform regulii 3/X.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența evenimentelor adverse și a bolilor întâlnite în studiile cu cancer de sân incipient, indiferent de cauzalitate, raportate la pacientele cărora li s-a administrat medicația din studiu, precum și până la 30 de zile de la ultima administrare a Aromasin a fost, în general, bine tolerat în toate studiile clinice, iar reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare sau moderate.

Evenimente adverse și boli	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Bufeuri	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Fatigabilitate	367 (16,3%)	344 (15,1%)

Cefalee	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insomnie	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Hipersudorație	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginecologice	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Amețeală	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Greață	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporoză	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Hemoragii vaginale	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Alte tumori primare	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vărsături	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Tulburări de vedere	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolism	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fracturi osteoporotice	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarct miocardic	13 (0,6%)	4 (0,2%)

În studiul IES, frecvența evenimentelor cardiace de tip ischemic în grupurile de tratament cu exemestan și tamoxifen a fost de 4,5% respectiv 4,2%. Nu s-a observat o diferență semnificativă pentru niciun eveniment cardiovascular în speță: hipertensiune (9,9% versus 8,4%), infarct miocardic (0,6% versus 0,2%) și insuficiență cardiacă (1,1% versus 0,7%).

În studiul IES, tratamentul cu exemestan a fost asociat cu o incidență crescută a hipercolesterolemiei în comparație cu tamoxifen (3,7% vs. 2,1%).

Într-un studiu separat dublu orb, randomizat, efectuat la femei post menopauză cu cancer mamar în fază incipientă, cu risc scăzut, tratate cu exemestan (N=73) sau placebo (N=73) timp de 24 de luni, tratamentul cu exemestan a fost asociat cu o reducere în medie de 7-9% a colesterolului HDL plasmatic, versus o creștere cu 1% la femeile care au primit placebo. De asemenea, s-a constatat o reducere cu 5-6% a apolipoproteinei A1 în grupul cu exemestan versus 0-2% pentru placebo. Efectul asupra altor parametri lipidici analizați (colesterol total, colesterol LDL, trigliceride, apolipoproteina-B și lipoproteina-a) a fost foarte asemănător în cele două grupuri de tratament. Semnificația clinică a acestor rezultate este neclară.

În studiul IES, ulcerul gastric a fost observat cu o frecvență mai mare în grupul de tratament cu exemestan în comparație cu tamoxifen (0,7% versus <0,1%). Majoritatea pacienților aflate în tratament cu exemestan și diagnosticate cu ulcer gastric a primit tratament concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene și/sau aveau antecedente de ulcer.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În studii clinice au fost bine tolerate doze unice de până la 800 mg Aromasin la femei voluntare sănătoase și de până la 600 mg pe zi la femei în postmenopauză cu cancer al glandei mamare avansat. Nu este cunoscută doza unică de Aromasin care ar putea produce simptome ce pun în pericol viața. La șobolan și câine, mortalitatea a fost observată după o doză unică orală echivalentă cu de 2000, respectiv de 4000 de ori doza recomandată la om în mg/m².

Nu există un antidot specific în caz de supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic. Se recomandă terapie de susținere generală, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitor steroidian de aromatază; medicament antineoplazic, codul ATC: L02BG06

Mecanism de acțiune

Exemestan este un inhibitor steroidian ireversibil al aromatazei, înrudit din punct de vedere structural cu substratul natural, androstenedionă. La femeile post-menopauză, estrogenii sunt produși în principal în țesuturile periferice prin conversia androgenilor în estrogeni sub acțiunea aromatazei. Privarea de estrogeni prin inhibarea aromatazei este o modalitate de tratament eficace și selectiv al cancerului mamar hormono-dependent la femeile post menopauză. La această categorie, Aromasin administrat oral a redus semnificativ concentrațiile serice de estrogeni începând cu o doză de 5 mg, atingând o supresie maximă (>90%) la o doză de 10-25 mg. La pacientele post menopauză cu cancer mamar tratate cu o doză zilnică de 25 mg, efectul aromatazei la nivelul întregului organism a fost redus cu 98%.

Exemestan nu are o activitate progesteronică sau estrogenică. S-a observat o slabă activitate androgenică, probabil datorată derivatului 17-hidro, în special la doze crescute. În studiile cu doze zilnice multiple, Aromasin nu a avut niciun efect detectabil asupra biosintezei adrenergice de cortizol sau aldosteron, determinată înainte sau după testul de provocare cu ACTH, demonstrând astfel selectivitatea sa în ceea ce privește celelalte enzime implicate în calea steroidogenică.

De aceea, nu este necesară terapia de substituție cu glucocorticoizi sau mineralocorticoizi. A fost observată o ușoară creștere a valorilor LH și FSH serice, independent de doză, chiar și la doze mici: totuși acest efect este preconizat pentru această clasă farmacologică și este probabil rezultatul feedbackului la nivel hipofizar datorat reducerii nivelului de estrogeni, care stimulează secreția hipofizară de gonadotropine și la femeile postmenopauză.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul adjuvant al cancerului mamar incipient

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb (IES), realizat la 4724 de paciente post-menopauză cu receptori estrogenici pozitivi sau cu cancer mamar primar cu status necunoscut, pacientele fără semne de boală după tratament adjuvant cu tamoxifen timp de 2 sau 3 ani au fost randomizate pentru a primi timp de 3 sau 2 ani tratament cu Aromasin (25 mg/zi) sau tamoxifen (20 sau 30 mg/zi) pentru a efectua în total 5 ani de terapie hormonală.

IES - monitorizare mediană de 52 luni

După o durată mediană de tratament de aproximativ 30 luni și o monitorizare mediană de aproximativ 52 luni, rezultatele au demonstrat că tratamentul secvențial cu Aromasin după 2 sau 3 ani de terapie adjuvantă cu tamoxifen a fost asociat cu o îmbunătățire clinică și statistică a supraviețuirii fără semne de boală (SFB), față de grupul care a continuat tratamentul cu tamoxifen. Analizele au demonstrat că, în perioada de studiu monitorizată, Aromasin a redus riscul de recurență a cancerului mamar cu 24% comparativ cu tamoxifen (rata de risc 0,76; p=0,00015). Efectele benefice ale exemestan comparativ cu tamoxifen în ceea ce privește SFB sunt aparente independent de invazia ganglionilor sau chimioterapia anterioară.

De asemenea, Aromasin a redus semnificativ riscul de apariție a cancerului mamar la sânul contralateral (rata

de risc 0,57, p=0,04158).

În întreaga populație de studiu, a fost observată o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii globale pentru exemestan (222 decese), comparativ cu tamoxifen (262 decese) cu un rată de risc de 0,85 (testul logrank: p = 0,07362), reprezentând o reducere cu 15% a riscului de deces în favoarea exemestan. O reducere semnificativă statistic cu 23% a riscului de deces (rata de risc pentru supraviețuirea globală de 0,77; testul Wald chi pătrat: p = 0,0069) a fost observată pentru exemestan comparativ cu tamoxifen la ajustarea factorilor de prognostic prespecificați (adică existența receptorilor estrogenici, invazia ganglionilor, chimioterapia neoadjuvantă, utilizarea HRT și utilizarea bifosfonaților).

Rezultate principale de eficacitate la toate pacientele (populația în intenția de tratament) la 52 de luni și la cele cu receptori estrogenici pozitivi

Țintă Populația	Exemestan Evenimente /N (%)	Tamoxifen Evenimente /N (%)	Rata de risc (95% ÎI)	Valoare p
Supraviețuire fără semne de boală^a				
Toate pacientele	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Paciente RE+	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Cancer mamar contralateral				
Toate pacientele	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Paciente RE+	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Supraviețuire fără semne de cancer mamar^b				
Toate pacientele	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Paciente RE+	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Supraviețuire fără recurență la distanță^c				
Toate pacientele	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Paciente RE+	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Supraviețuire globală^d				
Toate pacientele	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Paciente RE+	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Test logrank; paciente RE+ = paciente cu receptori estrogenici pozitivi;

^a Supraviețuirea fără semne de boală este definită ca prima apariție a unei recurențe locale sau la distanță, a cancerului mamar contralateral sau deces de orice cauză;

^b Supraviețuirea fără cancer mamar este definită ca prima apariție a unei recurențe locale sau la distanță, a cancerului mamar contralateral sau deces datorat cancerului mamar;

^c Supraviețuirea fără recurență la distanță este definită ca prima apariție a unei recurențe la distanță sau deces datorat cancerului mamar;

^d Supraviețuirea globală este definită ca apariția decesului de orice cauză.

În analiza suplimentară a subsetului de paciente cu receptori estrogenici pozitivi sau cu status necunoscut, rata de risc globală neajustată a fost de 0,83 (test logrank: p = 0,04250), reprezentând o reducere semnificativă clinic și statistic cu 17% a riscului de deces.

Rezultatele substudiului osos IES au demonstrat că femeile tratate cu Aromasin după o perioadă de 2 sau 3 ani de tratament cu tamoxifen au prezentat o reducere moderată a densității minerale osoase. În studiul global, incidența fracturilor în timpul tratamentului, evaluată în decursul perioadei de 30 de luni de tratament, a fost mai mare la pacientele tratate cu Aromasin în comparație cu grupul tratat cu tamoxifen (4,5% respectiv 3,3%, p=0,038).

Rezultatele substudiului endometrial IES indică faptul că după 2 ani de tratament s-a constatat o reducere medie de 33% a grosimii endometrului la pacientele tratate Aromasin și nicio schimbare notabilă la pacientele tratate cu tamoxifen. Îngroșarea endometrului, raportată la începutul tratamentului în studiu, a fost readusă la normal (< 5 mm) la 54% dintre pacientele tratate cu Aromasin.

IES - monitorizare mediană de 87 luni

După o durată mediană de tratament de aproximativ 30 luni și o monitorizare mediană de aproximativ 87 luni, rezultatele au demonstrat că tratamentul secvențial cu exemestan după 2 sau 3 ani de terapie adjuvantă cu tamoxifen a fost asociat cu o îmbunătățire clinică și statistică a supraviețuirii fără semne de boală (SFB), față de grupul care a continuat tratamentul cu tamoxifen. Rezultatele au demonstrat că, în perioada de studiu monitorizată, Aromasin a redus semnificativ riscul de recurență a cancerului mamar cu 16% comparativ tamoxifen (rată de risc 0,84; $p = 0,002$).

În general, efectele benefice ale exemestan comparativ cu tamoxifen în ceea ce privește SFB sunt aparente independent de invazia ganglionilor, chimioterapia anterioară sau terapia hormonală. Semnificația statistică nu s-a menținut în câteva subgrupuri cu dimensiuni mici ale probelor. Acestea demonstrează o tendință favorabilă tratamentului cu exemestan la paciente cu peste 9 ganglioni invadați sau cu chimioterapie CMF efectuată anterior. La pacientele cu status necunoscut al ganglionilor limfatici, cu altă chimioterapie, precum și la cele la care nu se cunoaște dacă au efectuat terapie hormonală anterioară, s-a observat o tendință favorabilă tratamentului cu tamoxifen.

În plus, exemestan a prelungit semnificativ perioada de supraviețuire fără cancer mamar (rată de risc 0,82, $p = 0,00263$) și supraviețuirea la distanță fără recurențe (rată de risc 0,85, $p = 0,02425$)

De asemenea, Aromasin a redus riscul apariției cancerului mamar contralateral, deși efectul nu a mai fost semnificativ statistic în perioada monitorizată de acest studiu (rată de risc 0,74; $p = 0,12983$). În întreaga populație de studiu, a fost observată o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii globale pentru exemestan (373 decese), comparativ cu tamoxifen (420 decese) cu un raport de risc de 0,89 (testul logrank: $p = 0,08972$), reprezentând o reducere cu 11% a riscului de deces în favoarea exemestan. La ajustarea factorilor de prognostic prespecificați (adică existența receptorilor estrogenici, invazia ganglionilor, chimioterapia neoadjuvantă, utilizarea HRT și utilizarea bifosfonaților), a fost observată o reducere semnificativă statistic cu 18% a riscului de deces (rata de risc pentru supraviețuirea globală 0,82; testul Wald chi pătrat: $p = 0,0082$), în grupul de tratament cu exemestan în comparație cu tamoxifen la întreaga populație de studiu.

În analiza suplimentară a subsetului de paciente cu receptori estrogenici pozitivi sau cu status necunoscut, rata de risc globală neajustată a fost de 0,86 (test logrank: $p = 0,04262$), reprezentând o reducere semnificativă clinic și statistic cu 14% a riscului de deces.

Rezultatele unui sub-studiu osos au indicat faptul că tratamentul cu exemestan timp de 2 sau 3 ani după un tratament de 3 sau 2 ani cu tamoxifen a mărit gradul de demineralizare osoasă în timpul tratamentului (% mediu de modificare față de referință a densității osoase la 36 de luni: -3,37 [coloană vertebrală], -2,96 [șold] în cazul exemestan și -1,29 [coloană vertebrală], -2,02 [șold], pentru tamoxifen). Totuși, la 24 de luni după perioada de tratament, diferențele modificării densității osoase față de referință au fost minime pentru ambele grupuri de tratament, grupul pacientelor tratate cu tamoxifen înregistrând o scădere puțin mai mare a DO la toate nivelurile. (% mediu de modificare față de referință a densității osoase la 24 de luni după tratament -2,17 [coloană vertebrală], -3,06 [șold] pentru exemestan și -3,44 [coloană vertebrală], -4,15 [șold] pentru tamoxifen).

Toate fracturile raportate în timpul tratamentului și în perioada de monitorizare au fost semnificativ mai multe în grupul pacientelor tratate cu exemestan în comparație cu grupul cu tamoxifen (169 [7,3%] versus 122 [5,2%]; $p = 0,004$), dar numărul de fracturi datorate osteoporozei nu a fost diferit.

IES - monitorizare finală de 119 luni

După o durată mediană de tratament de aproximativ 30 luni și o monitorizare mediană de aproximativ 119 luni, rezultatele au demonstrat că tratamentul secvențial cu Aromasin după 2 sau 3 ani de terapie adjuvantă cu tamoxifen a fost asociat cu o îmbunătățire clinică și statistică a supraviețuirii fără semne de boală (SFB), față de grupul care a continuat tratamentul cu tamoxifen. Analizele au demonstrat că, pe

parcursul perioadei de studiu monitorizate, exemestan a redus riscul de recurență a cancerului mamar cu 14% comparativ cu tamoxifen (rata de risc 0,86; $p = 0,00393$). Efectele benefice ale exemestan comparativ cu tamoxifen în ceea ce privește SFB sunt aparente independent de invazia ganglionilor sau chimioterapia anterioară.

Exemestan a prelungit semnificativ perioada de supraviețuire fără cancer mamar (rată de risc 0,83, $p < 0,00152$) și supraviețuirea la distanță fără recurențe (rată de risc 0,86, $p = 0,02213$).

De asemenea, exemestan a redus riscul de cancer mamar contralateral; totuși, efectul nu a mai fost semnificativ statistic (rată de risc 0,75; $p = 0,10707$).

În întreaga populație de studiu, supraviețuirea globală nu a fost diferită statistic între cele două grupuri, cu 467 de decese (19,9%) survenite în grupul cu exemestan și 510 decese (21,5%) survenite în grupul cu tamoxifen (rata de risc 0,91, $p = 0,15737$, neajustată pentru testare multiplă). Pentru subsetul de paciente cu receptori estrogenici pozitivi sau cu status necunoscut, rata de risc a supraviețuirii globale, neajustată, a fost de 0,89 (test logrank: $p = 0,07881$) în grupul cu exemestan față de grupul cu tamoxifen.

În întreaga populație de studiu, a fost observată o reducere semnificativă statistic cu 14% a riscului de deces (rata de risc pentru SG 0,86; testul Wald chi pătrat: $p = 0,0257$), în grupul de tratament cu exemestan în comparație cu tamoxifen la ajustarea factorilor de prognostic prespecificați (adică existența receptorilor estrogenici, invazia ganglionilor, chimioterapia neoadjuvantă, utilizarea HRT și utilizarea bifosfonaților).

A fost observată o incidență mai scăzută a altor tumori primare (non-mamare) la pacientele tratate cu exemestan în comparație cu pacientele tratate numai cu tamoxifen (9,9% față de 12,4%).

În cadrul studiului principal, care a avut o monitorizare mediană a tuturor participanților de 119 luni (0 – 163,94) și o durată mediană a tratamentului cu exemestan de 30 de luni (0 – 40,41), a fost raportată incidența fracturilor osoase la 169 (7,3%) de paciente în grupul cu exemestan în comparație cu 122 (5,2%) paciente în grupul cu tamoxifen ($p = 0,004$).

Rezultate de eficacitate din IES la femeii în postmenopauză cu cancer mamar incipient (IT)

	Nr. de evenimente		Rata de risc	Valoarea p
	Exemestan	Tamoxifen	Rata de risc	
Tratament median de 30 de luni și monitorizare mediană de 34,5 luni				
Supraviețuire fără semne de boală ^a	213	306	0,69 (Î 95%: 0,58 – 0,82)	0,00003
Supraviețuire fără semne de cancer mamar ^b	171	262	0,65 (Î 95%: 0,54 – 0,79)	< 0,00001
Cancer mamar contralateral	8	25	0,32 (Î 95%: 0,15 – 0,72)	0,00340
Supraviețuire fără recurență la distanță ^c	142	204	0,70 (Î 95%: 0,56 – 0,86)	0,00083
Supraviețuire globală ^d	116	137	0,86 (Î 95%: 0,67 – 1,10)	0,22962
Tratament median de 30 de luni și monitorizare mediană de 52 de luni				
Supraviețuire fără semne de boală ^a	354	453	0,77 (Î 95%: 0,67 – 0,88)	0,00015
Supraviețuire fără semne de cancer mamar ^b	289	373	0,76 (Î 95%: 0,65 – 0,89)	0,00041
Cancer mamar contralateral	20	35	0,57 (Î 95%: 0,33 – 0,99)	0,04158
Supraviețuire fără recurență la distanță ^c	248	297	0,83 (Î 95%: 0,70 – 0,98)	0,02621
Supraviețuire globală ^d	222	262	0,85 (Î 95%: 0,71 – 1,02)	0,07362
Tratament median de 30 de luni și monitorizare mediană de 87 de luni				
Supraviețuire fără semne de boală ^a	552	641	0,84 (Î 95%: 0,75 – 0,94)	0,002
Supraviețuire fără semne de cancer mamar ^b	434	513	0,82 (Î 95%: 0,72 – 0,94)	0,00263
Cancer mamar contralateral	43	58	0,74 (Î 95%: 0,50 – 1,10)	0,12983
Supraviețuire fără recurență la distanță ^c	353	409	0,85 (Î 95%: 0,74 – 0,98)	0,02425
Supraviețuire globală ^d	373	420	0,89 (Î 95%: 0,77 – 1,02)	0,08972
Tratament median de 30 luni și monitorizare mediană de 119 luni				

Supraviețuire fără semne de boală ^a	672	761	0,86 (Î 95%: 0,77 – 0,95)	0,00393
Supraviețuire fără semne de cancer mamar ^b	517	608	0,83 (Î 95%: 0,74 – 0,93)	0,00152
Cancer mamar contralateral	57	75	0,75 (Î 95%: 0,53 – 1,06)	0,10707
Supraviețuire fără recurență la distanță ^c	411	472	0,86 (Î 95%: 0,75 – 0,98)	0,02213
Supraviețuire globală ^d	467	510	0,91 (Î 95%: 0,81 – 1,04)	0,15737

Î = interval de încredere; IES = Studiul Exemestan Intergrup; IT = intenția de tratament.

a. Supraviețuirea fără semne de boală este definită ca prima apariție a unei recurențe locale sau la distanță, a cancerului mamar contralateral sau deces de orice cauză.

b. Supraviețuirea fără cancer mamar definită ca prima apariție a unei recurențe locale sau la distanță, a cancerului mamar contralateral sau deces datorat cancerului mamar.

c. Supraviețuirea fără recurență la distanță este definită ca prima apariție a unei recurențe la distanță sau deces datorat cancerului mamar.

d. Supraviețuirea globală este definită ca apariția decesului de orice cauză.

Tratamentul cancerului mamar avansat

Într-un studiu clinic randomizat controlat în paralel, tratamentul cu Aromasin în doză de 25 mg administrat zilnic a demonstrat o prelungire a supraviețuirii, a duratei până la progresia bolii și a duratei până la eșecul tratamentului semnificativă statistic în comparație cu tratamentul hormonal standard cu acetat de megestrol la pacientele post menopauză cu cancer mamar avansat care a progresat în decursul tratamentului sau după tratamentul cu tamoxifen administrat fie ca terapie adjuvantă, fie ca terapie de primă linie pentru boala avansată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

După administrarea orală de Aromasin drajeuri, exemestan se absoarbe repede. Frațiunea din doza administrată absorbită din tractul gastro-intestinal este mare. Biodisponibilitatea absolută la om nu este cunoscută, deși se anticipează a fi limitată de o metabolizare marcată la primul pasaj hepatic. Un proces similar a determinat o biodisponibilitate absolută de 5% la șobolan și câine. Concentrația plasmatică maximă de 18 ng/ml se obține la 2 ore după o doză unică de 25 mg. Administrarea concomitentă cu alimente crește biodisponibilitatea cu 40%.

Distribuție:

Volumul de distribuție al exemestan, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală, este de aproximativ 20000 l. Cinetica este liniară și timpul de înjumătățire terminal este de 24 ore. Legarea exemestan de proteinele plasmatică este de aproximativ 90%, independent de concentrație. Exemestan și metaboliții săi nu se leagă de hematii.

Exemestan nu se acumulează într-un mod neașteptat, după doze repetate.

Eliminare

Exemestan este metabolizat prin oxidarea grupului metilen din poziția 6 de către izoenzima CYP3A4 și/sau reducerea grupului 17-ceto de către aldocetoreductază urmată de conjugare. Clearance-ul exemestan este de aproximativ 500 l/h, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală.

Metaboliții sunt inactivi sau inhibarea aromatazei este mai redusă decât cea a compusului inițial. Cantitatea excretată nemodificat în urină este de 1% din doză. În urină și fecale s-au eliminat, în decurs de 1 săptămână, proporții aproximativ egale (40%) de exemestan marcat radioactiv cu ¹⁴C.

Grupe populaționale speciale

Vârsta:

Nu au fost observate corelații semnificative între expunerea sistemică la Aromasin și vârsta subiecților.

Insuficiența renală

La pacientele cu insuficiență renală severă ($Cl_{cr} \leq 30$ ml/min), expunerea sistemică la exemestan a fost de două ori mai mare comparativ cu voluntarele sănătoase. Datorită profilului de siguranță al exemestan, nu se consideră necesară o ajustare a dozei.

Insuficiența hepatică

La pacientele cu insuficiență hepatică moderată sau severă, expunerea la exemestan a fost de 2-3 ori mai mare decât la voluntarele sănătoase. Datorită profilului de siguranță al exemestan, nu se consideră necesară o ajustare a dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii toxicologice

Toxicitatea dozelor repetate administrate în cadrul studiilor toxicologice la șobolani și câini – asupra funcției și organelor de reproducere, a fost atribuabilă proprietăților farmacologice ale exemestan. Alte efecte toxice (asupra funcției ficatului, rinichilor și ale sistemului nervos central) au fost legate de administrarea unor doze semnificativ mai mari decât cele terapeutice recomandate la om și nu au relevanță pentru practica clinică.

Mutagenitate

Exemestan nu este genotoxic la bacterii (test Ames), în culturile de celule de hamster chinezesc V79, sau în culturile de hepatocite de șobolan. De asemenea, exemestan a fost clastogenic *in vitro* pe linii de limfocite dar nu și în studiile *in vivo*.

Toxicitatea reproducerii

Exemestan este embriotoxic la șobolani și iepuri, după expunere sistemică la doze similare celor obținute prin administrarea dozei zilnice uzuale recomandate la om (25 mg/zi). Nu există dovezi de teratogenitate.

Carcinogenitate

Un studiu efectuat la femele de șobolan, cu o durată de 2 ani, care a analizat carcinogenitatea, nu a fost observată apariția unor tumori. La șobolanii masculi, studiul s-a încheiat la săptămâna 92, datorită deceselor precoce prin nefropatie cronică.

Un studiu de evaluare a carcinogenității cu durata de 2 ani, desfășurat la șoareci, a fost observată o creștere a incidenței neoplaziilor hepatice la ambele sexe, la doze intermediare și mari (150 – 450 mg/kg/zi). Aceste rezultate sunt considerate a fi urmarea inducerii de enzime microzomale hepatice, un efect observat la șoareci dar nu și în studiile clinice.

La șoarecii masculi s-a observat o creștere a incidenței adenoamelor renale secundar administrării de doze mari de exemestan (450 mg/kg/zi). Acest tip de modificare este specie – și gen-specifică și apare la doze care generează o concentrație echivalentă cu de 63 de ori doza terapeutică recomandată la om.

Nici una dintre aceste constatări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic la doze terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul drajeului:

Dioxid de siliciu coloidal anhidru,

Crospovidonă,

Hipromeloză,

Stearat de magneziu,

Manitol,

Celuloză microcristalină,

Amidon glicolat de sodiu tip A,

Polisorbat 80.

Învelișul zaharos:

Hipromeloză,

Alcool polivinilic,

Simeticonă,

Macrogol 6000,
Zahăr,
Carbonat de magneziu,
Dioxid de titan (E171),
para-hidroxi benzoat de metil (E218),
Ceară din esteri de cetil;
Talc,
Ceară carnauba.

Cerneala de inscripționare:

Etanol,
Shellac,
Oxizi de fer (E172),
Oxid de titan (E171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/PVC-Al a câte 15 drajeuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale pentru eliminarea reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6157/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.