

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xanepra 25 mg comprimate filmate.

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține exemestan 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate cu "E" pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Xanepra este indicat în tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar invaziv în stadiu incipient, cu receptori estrogenici prezenți, la femei în postmenopauză, după 2-3 ani de tratament adjuvant inițial cu tamoxifen.

Xanepra este indicat în tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat, la femeile în postmenopauză fiziologică sau indusă, la care afecțiunea a progresat ca urmare a tratamentului antiestrogenic. Eficacitatea nu a fost demonstrată la paciențele cu receptori estrogenici absenți.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Paciente adulte și vârstnice

Doza recomandată de exemestan este de un comprimat filmat (25 mg) administrat o dată pe zi, după masă.

La paciențele cu neoplasm mamar în stadiu incipient, tratamentul cu exemestan trebuie să continue până la completarea a 5 ani de tratament hormonal secvențial combinat adjuvant (tamoxifen urmat de exemestan), sau mai devreme dacă apare recidiva tumorii.

La paciențele cu neoplasm mamar în stadiu avansat, tratamentul cu exemestan trebuie continuat până când este diagnosticată progresia tumorii.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți.

### 4.3 Contraindicații

Xanepa este contraindicat :

- la pacientele cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- în premenopauză
- în sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Xanepa nu trebuie administrat la femeile cu status endocrin de premenopauză. De aceea, atunci când este necesar din punct de vedere clinic, statusul de postmenopauză trebuie confirmat prin evaluarea concentrațiilor plasmaticice de LH, FSH și estradiol.

Xanepa trebuie utilizat cu precauție la pacientele cu insuficiență renală sau hepatică.

Xanepa conține o substanță interzisă, care poate determina o reacție fals pozitivă în cadrul testelor pentru controlul antidoping.

Exemestanul este o substanță care scade marcat concentrația de estrogeni; a fost observată scăderea densității minerale osoase și creșterea incidenței fracturilor ca urmare a administrării de exemestan (vezi pct. 5.1). În timpul tratamentului adjuvant cu Xanepa, la femeile cu osteoporoză sau cu risc de osteoporoză trebuie determinată densitatea minerală osoasă utilizând DEXA (osteodensitometrie cu raze X) la începutul tratamentului. Deși nu sunt disponibile date adecvate care să demonstreze efectele tratamentului scăderii densității minerale osoase determinate de utilizarea exemestanului, tratamentul osteoporozei trebuie inițiat la pacientele cu factori de risc. Pacientele tratate cu exemestan trebuie monitorizate atent.

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au arătat că medicamentul este metabolizat pe calea izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 și aldocetoreductazelor (vezi pct. 5.2) și nu inhibă nicio izoenzimă CYP importantă. În cadrul unui studiu clinic farmacocinetic, inhibarea specifică a CYP3A4 de către ketoconazol nu a determinat efecte semnificative asupra profilului farmacocinetic al exemestanului.

În cadrul unui studiu privind interacțiunile cu rifampicina, un inductor puternic al CYP450, în urma administrării unei doze zilnice de 600 mg rifampicină și a unei doze unice de exemestan de 25 mg, ASC exemestanului a fost redusă cu 54%, iar  $C_{max}$  cu 41%. Deoarece relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost evaluată, administrarea concomitentă de medicamente precum rifampicină, anticonvulsivante (de exemplu fenitoină și carbamazepină) și preparate pe bază de plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare), cunoscute ca inductori ai CYP3A4, pot să scadă eficacitatea exemestanului.

Exemestan trebuie utilizat cu prudență în asociere cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4 și au un indice terapeutic îngust. Nu există experiență clinică privind utilizarea concomitentă de Xanepa și alte medicamente antineoplazice.

Exemestan nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente care conțin estrogeni, deoarece acestea anulează acțiunea farmacologică a exemestanului.

### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la expunerea gravidelor la exemestan. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca urmare, exemestanul este contraindicat la gravide.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă exemestanul se excretă în laptele uman. Exemestan nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

### Femei aflate în perimenopauză sau la vârsta fertilă

Medicul curant trebuie să discute necesitatea utilizării unor metode contraceptive adecvate la femeile care pot rămâne gravide, incluzând femeile aflate în perimenopauză sau care au intrat recent în postmenopauză, până când statusul lor în ceea ce privește postmenopauza este stabilit complet (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

La utilizarea medicamentului au fost raportate hipersomnie, somnolență, astenie și amețeli. Pacientele trebuie atenționate că, dacă apar aceste reacții adverse, capacitatea fizică și/sau intelectuală de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje le poate fi afectată.

## **4.8 Reacții adverse**

Exemestanul a fost, în general, bine tolerat în toate studiile clinice efectuate cu exemestan în doză standard de 25 mg pe zi, iar reacțiile adverse au fost, în general, ușoare până la moderate.

Procentul retragerilor din studiu ca urmare a evenimentelor adverse a fost de 7,4% la pacientele cu neoplasm mamar în stadiu incipient cărora li s-a administrat tratament adjuvant cu exemestan după un tratament adjuvant inițial cu tamoxifen. Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost bufeurile (22%), artralgia (18%) și fatigabilitatea (16%).

Procentul retragerilor din studiu ca urmare a evenimentelor adverse a fost de 2,8% dintre pacientele cu neoplasm mamar în stadiu avansat. Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost bufeurile (14%) și greața (12%).

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

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate 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  $\leq 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>            |  |
|---|--|
| Frecvente   | Anorexie   |
| <b>Tulburări psihice</b>                              |  |
| Foarte frecvente                                      | Insomnie   |
| Frecvente   | Depresie   |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                |  |
| Foarte frecvente                                      | Cefalee  |
| Frecvente   | Amețeli, sindrom de tunel carpian                            |
| Mai puțin frecvente                                   | Somnolență   |
| <b>Tulburări vasculare</b>                            |  |
| Foarte frecvente                                      | Bufeuri  |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                   |  |
| Foarte frecvente                                      | Greață   |
| Frecvente   | Dureri abdominale, vărsături, constipație, dispepsie, diaree |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> |  |
| Foarte frecvente                                      | Hipersudorație   |
| Frecvente   | Erupții cutanate tranzitorii, alopecie                       |

| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului osos</b>       |   |
|---|---|
| Foarte frecvente  | Dureri articulare și musculo-scheletice (*) |
| Frecvente   | Osteoporoză, fracturi                       |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> |   |
| Foarte frecvente  | Fatigabilitate                              |
| Frecvente   | Dureri, edeme periferice                    |
| Mai puțin frecvente   | Astenie                                     |
|   |   |

(\*) Includ: artralgie și, mai puțin frecvent, dureri la nivelul membrelor, osteoartrită, dureri de spate, artrită, mialgie și redoare articulară.

### **Tulburări hematologice și limfatice**

La pacientele cu neoplasm mamar în stadiu avansat, trombocitopenia și leucopenia au fost rar raportate. La aproximativ 20% dintre pacientele tratate cu exemestan, în special la pacientele cu limfopenie preexistentă, a fost raportată scăderea ocazională a numărului de limfocite; totuși, valorile medii ale numărului de limfocite la aceste paciente nu s-au modificat semnificativ în timp și nu a fost observată creșterea corespunzătoare a incidenței infecțiilor virale. Aceste efecte nu au fost observate în cadrul studiilor efectuate la paciente cu neoplasm mamar în stadiu incipient.

### **Tulburări hepatobiliare**

A fost observată creșterea parametrilor testelor funcției hepatice, incluzând enzime, bilirubină și fosfatază alcalină.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența evenimentelor adverse prespecificate și afecțiunilor care au apărut în cadrul studiului efectuat la femei cu neoplasm mamar în stadiu incipient (studiul IES), indiferent de relația de cauzalitate, raportate la pacientele cărora li s-a administrat medicația din studiu și timp de până la 30 zile de la întreruperea medicației din studiu.

| <b>Evenimente adverse și afecțiuni</b> | <b>Exemestan<br/>(N = 2249)</b> | <b>Tamoxifen<br/>(N = 2279)</b> |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| 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%)                      |
| Transpirații excesive                  | 270 (12,0%)                     | 242 (10,6%)                     |
| Ginecologice                           | 235 (10,5%)                     | 340 (14,9%)                     |
| Amețeli                                | 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 neoplasme primare                 | 84 (3,6%)                       | 125 (5,3%)                      |
| Vărsături                              | 50 (2,2%)                       | 54 (2,4%)                       |
| Tulburări vizuale                      | 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 cadrul studiului IES, frecvența evenimentelor cardiace ischemice în brațele de tratament cu exemestan și tamoxifen a fost de 4,5% comparativ cu 4,2%. Nu au fost observate diferențe semnificative pentru niciun eveniment cardiovascular individual, incluzând hipertensiune arterială

(9,9% comparativ cu 8,4%), infarct miocardic (0,6% comparativ cu 0,2%) și insuficiență cardiacă (1,1% comparativ cu 0,7%).

În cadrul studiului IES, exemestan a fost asociat cu o incidență mai mare a hipercolesterolemiei comparativ cu tamoxifenul (3,7% comparativ cu 2,1%).

Într-un studiu separat, dublu orb, randomizat, efectuat la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu incipient cu risc scăzut, tratate cu exemestan (N=73) sau cărora li s-a administrat placebo (N=73) timp de 24 de luni, exemestanul a fost asociat cu o scădere medie de aproximativ 7-9% a concentrației plasmatice a HDL-colesterolului, comparativ cu o creștere de 1% în cazul placebo. A fost raportată, de asemenea, scăderea cu 5-6% a apolipoproteinei A1 în grupul de tratament cu exemestan, comparativ cu 0,2% pentru grupul placebo. Efectul asupra celorlalte fracțiuni lipidice analizate (colesterol total, LDL colesterol, trigliceride, apolipoproteina B și lipoproteina A) a fost foarte asemănător în cele două grupuri de tratament. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este clară.

În cadrul studiului IES, ulcerul gastric a fost observat cu o frecvență mai mare în grupul tratat cu exemestan, comparativ cu tamoxifen (0,7% comparativ cu <0,1%). Majoritatea pacienților cu ulcer gastric tratați cu exemestan au fost tratați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și/sau au prezentat în antecedente ulcer gastric.

#### Reacții adverse după punerea pe piață a medicamentului

##### **Tulburări hepatobiliare**

Hepatită, hepatită colestatică

Deoarece reacțiile sunt raportate voluntar, pentru o populație de mărime necunoscută, nu este întotdeauna posibil să se estimeze corect frecvența acestora sau să se stabilească o relație de cauzalitate cu expunerea la medicament.

#### 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 suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Sudiile clinice au fost efectuate cu doze unice de până la 800 mg exemestan la voluntari sănătoși de sex feminin și cu doze de până la 600 mg pe zi la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu este cunoscută doza unică de exemestan care poate determina apariția de simptome care să pună viața în pericol. La șobolani și câini, letalitatea a fost observată după o doză orală unică echivalentă cu de 2000 ori, respectiv de 4000 ori doza recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>. Nu există un antidot specific în caz de supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic. Se recomandă măsuri suportive generale, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientei.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, inhibitori enzimatici, codul ATC: L02BG06.

Exemestanul este un inhibitor steroidian ireversibil al aromatazei, înrudit structural cu substratul natural, androstendiona. La femeile în postmenopauză, estrogenii sunt produși în principal în țesuturile periferice, prin conversia androgenilor în estrogeni, sub acțiunea aromatazei. Privarea de estrogeni prin inhibarea aromatazei reprezintă un tratament eficace și selectiv al neoplasmului mamar hormonod dependent la femeile în postmenopauză. La femeile în postmenopauză, exemestanul administrat oral a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatiche de estrogen, începând de la o doză de 5 mg, cu o supresie maximă (>90%) la o doză de 10-25 mg. La pacientele cu neoplasm mamar aflate în postmenopauză, tratate cu o doză zilnică de 25 mg, efectul aromatazei la nivelul întregului organism a fost redus cu 98%.

Exemestanul nu prezintă activitate progestogenică sau estrogenică. În special la doze mari a fost observată o activitate androgenică slabă determinată, probabil, de 17-hidro derivat. În cadrul studiilor clinice efectuate cu doze repetate zilnice, exemestanul nu a prezentat efecte decelabile asupra biosintezei de cortizol sau aldosteron la nivelul glandelor suprarenale, măsurată înainte sau după testul de provocare cu ACTH, demonstrând astfel selectivitatea sa față de alte enzime implicate în sinteza hormonilor steroizi.

Ca urmare, nu sunt necesare terapii de substituție cu glucocorticoizi sau mineralocorticoizi. A fost observată o creștere ușoară, independentă de doză, a concentrațiilor serice de LH și FSH, chiar și la doze mici: acest efect este, totuși, previzibil pentru această clasă de medicamente și este, probabil, rezultatul feedback-ului la nivel hipofizar ca urmare a scăderii concentrației estrogenilor care stimulează secreția hipofizară de gonadotropine și la femeile în postmenopauză.

#### Tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar incipient

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, efectuat la 4724 paciente aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori estrogenici prezenți sau neoplasm mamar primar, pacientele fără semne de boală după 2 ani până la 3 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen au fost randomizate pentru a li se administra timp de 3 sau 2 ani exemestan (25 mg pe zi) sau tamoxifen (20 sau 30 mg pe zi), pentru a efectua în total 5 ani de terapie hormonală.

După o durată mediană de tratament de aproximativ 30 luni și o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 52 luni, rezultatele au arătat că tratamentul secvențial cu exemestan administrat după 2 ani până la 3 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen a fost asociat cu ameliorarea clinică și statistic semnificativă a supraviețuirii fără semne de boală (SFSB), comparativ cu continuarea tratamentului cu tamoxifen. Analizele au arătat că în perioada analizată a studiului, exemestanul a scăzut riscul de recurență a neoplasmului mamar cu 24% comparativ cu tamoxifenul (risc relativ 0,76;  $p=0,00015$ ). Efectele benefice ale exemestanului comparativ cu tamoxifenul în ceea ce privește SFSB au fost aparent independente de prezența metastazelor ganglioare sau de chimioterapia anterioară.

De asemenea, exemestanul a scăzut semnificativ riscul de apariție a neoplasmului mamar contralateral (risc relativ 0,57,  $p=0,04158$ ).

La toți pacienții incluși în studiu a fost observată o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii generale în cazul exemestanului (222 decese) comparativ cu tamoxifenul (262 decese), cu un risc relativ de 0,85 (testul log-rank:  $p = 0,07362$ ), reprezentând o scădere cu 15% a riscului de deces în favoarea exemestanului. O scădere semnificativă cu 23% a riscului de deces (risc relativ pentru supraviețuirea generală 0,77; testul Wald chi pătrat:  $p = 0,0069$ ) a fost observată pentru exemestan comparativ cu tamoxifen atunci când s-a efectuat ajustarea prespecificată pentru factorii de prognostic (adică prezența receptorilor, prezența metastazelor ganglionare, chimioterapia anterioară, utilizarea terapiei de substituție hormonală și a bifosfonaților).

Cele mai importante rezultate privind eficacitatea la toate pacientele (populația în intenția de tratament) și la pacientele cu receptori pentru estrogeni prezenți sunt prezentate pe scurt în tabelul de mai jos:

| Populația-țintă pentru finalizarea studiului                            | Exemestan<br>Evenimente/N (%) | Tamoxifen<br>Evenimente/N (%) | Risc relativ<br>(ÎÎ 95%) | Valoarea<br>p* |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>Supraviețuire fără semne de boală<sup>a</sup></b>                    |                               |                               |                          |                |
| 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        |
| <b>Neoplasm mamar contralateral</b>                                     |                               |                               |                          |                |
| 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        |
| <b>Supraviețuire la paciente cu neoplasm mamar vindecat<sup>b</sup></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        |
| <b>Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță<sup>c</sup></b>   |                               |                               |                          |                |
| 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        |
| <b>Supraviețuire generală<sup>d</sup></b>                               |                               |                               |                          |                |
| 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        |

\* Testul log-rank; paciente RE+ = paciente cu receptori pentru estrogeni prezenți;

<sup>a</sup> Supraviețuirea fără semne de boală se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a neoplasmului mamar contralateral sau a decesului de orice cauză;

<sup>b</sup> Supraviețuirea la paciente cu neoplasm mamar vindecat se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a neoplasmului mamar contralateral sau a decesului din cauza neoplasmului mamar;

<sup>c</sup> Supraviețuirea fără apariția recurenței la distanță se definește ca prima apariție a recurenței la distanță sau a decesului din cauza neoplasmului mamar;

<sup>d</sup> Supraviețuirea generală se definește ca deces de orice cauză.

În analizele suplimentare efectuate asupra subgrupului de paciente cu receptori pentru **estrogeni** prezenți sau status necunoscut, riscul relativ neajustat cu privire la supraviețuirea generală a fost 0,83 (testul log-rank:  $p = 0,04250$ ), reprezentând o scădere clinică și statistic semnificativă de 17% a riscului de deces.

Rezultatele unui substudiu privind efectele osoase au demonstrat că femeile tratate cu exemestan după 2 ani până la 3 ani de tratament cu tamoxifen au prezentat scăderea moderată a densității minerale osoase. În întregul studiu, incidența fracturilor care au apărut în timpul tratamentului, evaluată în cursul celor 30 de luni de tratament, a fost mai mare la pacientele tratate cu exemestan comparativ cu pacientele tratate cu tamoxifen (4,5%, respectiv 3,3%,  $p=0,038$ ).

Rezultatele unui substudiu privind efectele la nivelul endometrului au arătat că, după 2 ani de tratament, s-a înregistrat o reducere mediană cu 33% a grosimii endometrului la pacientele tratate cu exemestan comparativ cu absența unei diferențe notabile la pacientele tratate cu tamoxifen. Îngroșarea endometrului, raportată la începutul studiului, a revenit la valorile normale ( $< 5$  mm) la 54% dintre pacientele tratate cu exemestan.

#### Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat

În cadrul unui studiu clinic controlat, randomizat, analizat de către experți aleși de sponsor, administrarea de exemestan în doze zilnice de 25 mg a demonstrat prelungirea semnificativ statistică a supraviețuirii, a timpului până la progresie a tumorii (TPT), a timpului până la eșecul tratamentului

(TET) în comparație cu tratamentul hormonal standard cu acetat de megestrol la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat care a progresat după sau în cursul tratamentului cu tamoxifen administrat fie ca terapie adjuvantă, fie ca terapie de primă linie pentru neoplasmul în stadiu avansat.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală de exemestan comprimate, medicamentul este absorbit rapid. Cantitatea de medicament absorbit la nivelul tractul gastrointestinal după administrarea dozei este mare. Biodisponibilitatea absolută la om nu este cunoscută, deși se anticipează să fie limitată de metabolizarea în cantitate mare la nivelul primului pasaj hepatic. Un proces similar a determinat o biodisponibilitate absolută de 5% la șobolan și câine. După administrarea unei doze unice de 25 mg, concentrația plasmatică maximă de 18 ng/ml este atinsă după 2 ore de la administrare. Administrarea concomitentă cu alimente crește biodisponibilitatea cu 40%.

### Distribuție

Volumul de distribuție al exemestanului, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală, este de aproximativ 20000 l. Cinetica este liniară iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 24 de ore. Legarea de proteinele plasmatică este de 90% și nu este dependentă de concentrație. Exemestanul și metabolizii săi nu se leagă de hematii. Exemestanul nu se acumulează într-un mod neașteptat, după administrarea de doze repetate.

### Metabolizare și excreție

Exemestanul este metabolizat prin oxidarea grupării metilen din poziția 6 de către izoenzima CYP 3A4 și/sau reducerea grupării 17-ceto de către aldocetoreductază, urmată de conjugare. Clearance-ul exemestanului este de aproximativ 500 l/oră, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală.

Metabolizii sunt inactivi sau inhibarea aromatazei este mai mică decât în cazul medicamentului nemetabolizat.

Cantitatea de medicament excretat nemodificat în urină este mai mică de 1% din doza administrată. În urină și materiile fecale s-au eliminat, în decurs de o săptămână, proporții aproximativ egale (40%) de exemestan marcat radioactiv cu  $^{14}\text{C}$ .

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârsta*

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

#### *Insuficiență renală*

La paciențele cu insuficiență renală severă ( $\text{Cl}_{\text{cr}} \leq 30$  ml/min), expunerea sistemică la exemestan a fost de două ori mai mare comparativ cu voluntarele sănătoase.

Datorită profilului de siguranță al exemestanului, nu este necesară ajustarea dozei.

#### *Insuficiență hepatică*

La paciențele cu insuficiență hepatică moderată sau severă, expunerea la exemestan a fost de 2-3 ori mai mare comparativ cu voluntarele sănătoase. Datorită profilului de siguranță al exemestanului, nu este necesară ajustarea dozei.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### **Studii toxicologice**

Datele obținute din studiile toxicologice cu doze repetate efectuate la șobolan și câine au fost, în general, atribuite activității farmacologice a exemestanului, și au constatat în efecte asupra organelor de reproducere și a glandelor anexe. Alte efecte toxice (la nivelul ficatului, rinichiului și sistemului



nervos central) au fost observate numai la expuneri considerate ca fiind suficient de mari față de expunerea observată la om, fapt ce indică relevanța scăzută pentru practica clinică.

### **Mutagenitate**

Exemestanul nu a prezentat genotoxicitate în cadrul testelor efectuate pe bacterii (testul Ames), pe celule V79 de hamster chinezesc, pe hepatocite de șobolan sau în cadrul testului micronucleilor la șoarece. Deși exemestanul a determinat *in vitro* efecte clastogene asupra limfocitelor, el nu s-a dovedit clastogen în cadrul a două studii *in vivo*.

### **Toxicitatea asupra funcției de reproducere**

Exemestanul a determinat efecte toxice asupra embrionilor de șobolan și iepure la valori ale expunerii sistemice similare celor obținute la om la doze de 25 mg pe zi. Nu au existat dovezi de teratogenitate.

### **Carcinogenitate**

În cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuat la femelele de șobolan, nu au fost observate tumori induse de tratament. La șobolanii masculi, studiul a fost întrerupt în săptămâna 92, din cauza deceselor precoce determinate de nefropatia cronică. În cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuat la șoareci, a fost observată creșterea incidenței neoplasmelor hepatice la ambele sexe, la dozele intermediare și mari de medicament (150 și 450 mg/kg și zi). Aceste modificări sunt considerate ca fiind în relație cu inducția enzimelor microzomale hepatice, efect observat la șoarece, dar nu și în cadrul studiilor clinice. De asemenea, la masculii de șoarece a fost observată creșterea incidenței adenomului tubular renal, la doze mari de medicament (450 mg/kg și zi). Această modificare este considerată ca având specificitate de specie și sex și a apărut la o doză care determină o expunere de 63 de ori mai mare decât expunerea care apare la om consecutiv administrării de doze terapeutice. Niciunul dintre aceste efecte nu este considerat a fi relevant clinic pentru tratamentul cu exemestan la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

#### *Excipienți intragranulari*

Manitol (E 421)

Polisorbat 80

Hipromeloză 5 cp (E 464)

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (E 460)

#### *Excipienți extragranulari*

Celuloză microcristalină

Amidonoglicolat de sodiu (Tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

#### *Film*

Opadry OY-S-9622 care conține:

Hipromeloză 5 cp (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Propilenglicol

### **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 3 blistere PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate  
Cutie cu 3 blistere PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

NEOLA PHARMA S.R.L.  
Strada Biharia, nr. 67-77  
Clădirea Corp F, Etaj 2, Camerele 26, 27  
Sector 1, București, România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12495/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: - Septembrie 2011

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2019

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