

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXEMESTAN LABORMED 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține exemestan 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, în formă de cupă, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „25” pe una din fețe și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Exemestan Labormed este indicat în tratamentul adjuvant al cancerului de sân invaziv în stadiu incipient, cu receptori estrogenici prezenți, la femei în postmenopauză, după 2-3 ani de tratament inițial adjuvant cu tamoxifen.

Exemestan Labormed este indicat în tratamentul cancerului de sân avansat, la femeile în postmenopauză fiziologică sau indusă, la care boala a progresat sub tratament antiestrogenic. Eficacitatea nu a fost demonstrată la pacientele cu receptori estrogenici absenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Femei adulte și vârstnice

Doza recomandată este un comprimat filmat Exemestan Labormed 25 mg administrat pe cale orală, o dată pe zi, de preferință după masă.

La pacientele cu cancer de sân incipient, tratamentul cu Exemestan Labormed trebuie să continue până la completarea celor 5 ani de tratament hormonal adjuvant combinat secvențial (tamoxifen urmat de Exemestan Labormed) sau mai devreme dacă apare recidiva tumorii.

La pacientele cu cancer de sân avansat, tratamentul cu Exemestan Labormed trebuie continuat până când regresia tumorii este evidentă.

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

Copii

Exemestan Labormed nu este indicat la copii.

4.3 Contraindicații

Exemestan Labormed este contraindicat la :

- femeile aflate în premenopauză;
- femeile gravide sau cele care alăptează;
- pacientele cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exemestan Labormed nu trebuie administrat la femeile cu status endocrin de premenopauză. De aceea, atunci când este necesar, statusul de postmenopauză trebuie confirmat prin măsurarea concentrațiilor plasmatice de LH, FSH și estradiol.

Exemestan Labormed trebuie folosit cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică sau renală.

Exemestan Labormed este un medicament care scade semnificativ concentrația de estrogeni și, după administrare, s-a observat o diminuare a densității minerale osoase și o rată crescută a fracturilor (vezi pct. 5.1).

La începutul tratamentului adjuvant cu Exemestan Labormed, la femeile cu osteoporoză sau cu risc de osteoporoză trebuie evaluată densitatea minerală osoasă inițială prin osteodensitometrie, conform practicii și ghidurilor clinice. Pentru pacienții cu boală avansată, densitatea minerală osoasă trebuie evaluată de la caz la caz.

Deși nu sunt disponibile date adecvate care să demonstreze efectele terapiei asupra diminuării densității minerale osoase cauzate de tratamentul cu exemestan, pacientele trebuie monitorizate atent și trebuie inițiat tratamentul sau profilaxia osteoporozei la pacientele cu risc.

Înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori de aromatază, trebuie luată în considerare evaluarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale 25-hidroxi vitaminei D, din cauza prevalenței mari a deficienței severe a acesteia la femeile cu neoplasm mamar incipient. Femeilor cu deficiență a vitaminei D trebuie să li se suplimenteze doza de vitamină D.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii *in vitro* au arătat că medicamentul este metabolizat prin intermediul citocromului P450 (CYP 3A4) 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 exemestanului.

Într-un studiu privind interacțiunea dintre rifampicină, un inductor puternic al CYP450, în doze de 600 mg pe zi și exemestan în doză unică zilnică de 25 mg, ASC a exemestanului a fost diminuată cu 54%, iar C_{max} cu 41%. Deoarece relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost evaluată, administrarea concomitentă a medicamentelor precum rifampicina, anticonvulsivantele (cum sunt fenitoina și carbamazepina) și preparatele din plante care conțin *Hypericum perforatum* – sunătoare (St John's Wort) cunoscuți inductori ai CYP3A4, poate reduce eficacitatea Exemestan Labormed.

Exemestan Labormed 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 Exemestan Labormed concomitent cu alte medicamente antineoplazice.

Exemestan Labormed nu trebuie folosit concomitent cu medicamente care conțin estrogeni deoarece acestea împiedică acțiunea sa farmacologică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Femei cu status de perimenopauză sau aflate la vârsta fertilă

Medicul trebuie să discute despre necesitatea utilizării metodelor de contracepție adecvate la femeile cu potențial de a rămâne gravide, incluzând femeile care sunt în perioada de perimenopauză sau cele care au intrat recent în perioada de menopauză, până când este stabilit, în mod clar, statusul de postmenopauză (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

În cazul administrării exemestanului au fost raportate somnolență, astenie și amețeli. 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

Exemestanul a fost, în general, bine tolerat în toate studiile clinice efectuate la o doză standard de 25 mg pe 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 tratament adjuvant cu exemestan după un tratament adjuvant inițial cu tamoxifen. Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost bufeurile (22%), artralgia (18%) și oboseala (16%).

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

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

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice și după comercializare sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite ca: 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 $\leq 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: leucopenie (**);

Frecvente: trombocitopenie (**);

Cu frecvență necunoscută: scădere a numărului limfocitelor sanguine (**).

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: cefalee, amețală;
Frecvente: sindrom de tunel carpian, parestezie;
Rare: somnolență.

Tulburări vasculare
Foarte frecvente: bufeuri.

Tulburări gastro-intestinale
Foarte frecvente: dureri abdominale, greață;
Frecvente: vărsături, constipație, dispepsie, diaree.

Tulburări hepatobiliare
Foarte frecvente: creștere a enzimelor hepatice, creștere a bilirubinemiei, creștere a fosfatazei alcaline plasmatică
Rare: hepatită(†), hepatită colestatică(†).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Foarte frecvente: hipersudorație;
Frecvente: erupții cutanate tranzitorii, alopecie, urticarie, prurit;
Rare: pustuloză acută exantematoasă generalizată(†)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului osos
Foarte frecvente: dureri articulare și musculo-scheletice (*);
Frecvente: osteoporoză, fracturi.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
Foarte frecvente: dureri, fatigabilitate;
Frecvente: edeme periferice, astenie.

(*) Incluzând: artralgie și, mai puțin frecvent, dureri la nivelul membrelor, osteoartrită, dorsalgii, artrită, mialgie și redoare articulară.

(**) La pacientele cu cancer mamar avansat, trombocitopenia și leucopenia au fost raportate rar. La aproximativ 20% dintre pacientele la care se administrează exemestan 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 prespecificate și a bolilor întâlnite în cadrul studiului efectuat la pacientele cu cancer de sân incipient (IES - Intergroup Exemestane Study), indiferent de cauzalitate, raportate la pacientele care au primit medicația din studiu și timp de până la 30 de zile după terminarea medicației din studiu.

Evenimente adverse și boli	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Bufeuri	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Oboseală	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Cefalee	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insomnie	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Transpirații profuze	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 cancere 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 micardic	13 (0,6%)	4 (0,2%)

În studiul IES, frecvența evenimentelor cardiace ischemice pentru grupurile cu exemestan, respectiv tamoxifen a fost de 4,5% față de, respectiv, 4,2%. Nu a fost observată o diferență semnificativă pentru vreun eveniment cardiac individual incluzând hipertensiunea arterială (9,9% față de 8,4%), infarctul miocardic (0,6% față de 0,2%) și insuficiența cardiacă (1,1% față de 0,7%).

În studiul IES, exemestanul a fost asociat cu o incidență mai mare a hipercolesterolemiei comparativ cu tamoxifen (3,7% față de 2,1%).

Într-un studiu separat, dublu orb, randomizat, la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân incipient cu risc scăzut, tratate cu exemestan (n=73) sau placebo (n=73) timp de 24 de luni, exemestanul a fost asociat cu o reducere medie de 7-9% a valorii HDL-colesterolului plasmatic, față de o creștere de 1% cu placebo. De asemenea, a fost observată o reducere de 5-6% a apolipoproteinei A1 pentru grupul cu exemestan față de 0-2% pentru placebo. Efectul asupra altor parametri lipidici analizați (colesterol total, LDL colesterol, trigliceride, apolipoproteină-B și lipoproteină-a) a fost foarte asemănător pentru cele două grupuri de tratament. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este clară.

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

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.

4.9 Supradozaj

Studiile clinice au fost efectuate cu exemestan, administrat în doză unică de până la 800 mg la femei voluntare sănătoase și în doză zilnică de până la 600 mg la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu se cunoaște doza unică de exemestan care ar putea produce simptome ce pun viața în pericol. La șobolan și câine, mortalitatea a fost observată după doze orale unice echivalente cu de 2000 și, respectiv, de 4000 ori doza recomandată la om exprimată 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

Exemestanul este un inhibitor steroidian ireversibil al aromatazei, înrudit structural cu substratul natural, androstendiona. La femeile aflate în postmenopauză, estrogenii sunt produși în principal în țesuturile periferice prin conversia androgenilor în estrogeni sub acțiunea aromatazei. Privarea de estrogeni prin inhibarea aromatazei este un tratament eficace și selectiv al cancerului de sân hormonodependent la femeile în postmenopauză.

La femeile în postmenopauză, exemestanul administrat oral a redus semnificativ concentrațiile estrogenilor serici începând de la doza de 5 mg, cu o supresie maximă (>90%) la o doză de 10-25 mg. La femeile în postmenopauză cu cancer de sân, tratate cu o doză zilnică de 25 mg, efectul aromatazei la nivelul întregului organism s-a redus cu 98%.

Exemestanul nu are activitate progestogenică sau estrogenică. Mai ales la doze mari a fost observată o activitate androgenică slabă, datorată probabil 17-hidro derivaților. În studii cu doze zilnice multiple, exemestanul nu a avut efecte detectabile asupra biosintezei suprarenale de cortizol sau aldosteron, măsurată înainte sau după testul de provocare cu ACTH, demonstrând astfel selectivitatea sa specifică pentru aromatază în comparație cu alte enzime implicate în calea steroidogenă.

De aceea, nu sunt necesare terapii de substituție cu glucocorticoizi sau mineralocorticoizi. A fost observată o ușoară creștere, independent de doză, a concentrațiilor serice de LH și FSH chiar și la doze mici; acest efect este totuși previzibil pentru această clasă farmacologică și este probabil rezultatul feedback-ului la nivel hipofizar datorită reducerii concentrației estrogenului care stimulează secreția hipofizară de gonadotropine la femeile în postmenopauză.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul adjuvant al cancerului de sân incipient

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, realizat la 4724 femei aflate în postmenopauză și cu receptori estrogenici pozitivi sau cu cancer de sân primar cu status necunoscut, pacientele cu boală clinic vindecată după 2-3 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), până la completarea celor 5 ani de hormonoterapie.

IES - Monitorizare mediană de 52 luni

După o durată medie de tratament de aproximativ 30 de luni și o perioadă medie de urmărire de aproximativ 52 de luni, rezultatele au arătat că tratamentul secvențial cu exemestan după 2-3 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen a fost asociat cu ameliorarea clinică și semnificativă statistic a supraviețuirii fără boală (SFB), față de grupul care a continuat tratamentul cu tamoxifen. Analiza rezultatelor a arătat că, în perioada studiului, exemestanul a redus riscul recurenței cancerului de sân cu 24% comparativ cu grupul tratat cu tamoxifen (rata riscului 0,76; p=0,00015). Efectele benefice ale exemestanului față de tamoxifen în ceea ce privește supraviețuirea fără boală a fost aparent independentă de statusul ganglionar sau chimioterapia anterioară.

De asemenea, exemestanul a redus semnificativ riscul cancerului de sân contralateral (rata riscului 0,57, p=0,04158).

La toată populația din studiu, s-a observat o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii generale pentru exemestan (222 decese) comparativ cu tamoxifen (262 decese) cu o rată a riscului de 0,85 (testul log-rank: p=0,07362), reprezentând o reducere de 15% a riscului de deces în favoarea exemestanului. O reducere semnificativă statistic de 23% a riscului de deces (rata riscului pentru supraviețuirea generală 0,77; test Wald chi pătrat: p=0,0069) pentru exemestan comparativ cu tamoxifen a fost observată la ajustarea factorilor de prognoză prespecificați (de exemplu, statusul RE, statusul ganglionar, chimioterapia anterioară, administrarea terapiei de substituție hormonală TSH și a bifosfonaților).

Rezultatele principale de eficacitate la toate pacientele (populația în intenție de tratament) la 52 de luni și la cele cu receptori pentru estrogeni pozitivi

Populația țintă pentru finalizarea studiului	Exemestan Evenimente/N (%)	Tamoxifen Evenimente/N (%)	Rata de risc (ÎÎ 95%)	Valoarea p*
Supraviețuire fără 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 de sân 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 cu cancer de sân vindecat^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 apariția recurenței 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 generală^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

* Testul log-rank; Paciente RE+ = paciente cu receptori pentru estrogeni pozitivi;

^a Supraviețuirea fără boală se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a cancerului de sân contralateral sau a decesului de orice cauză;

^b Supraviețuirea cu cancer de sân vindecat se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a cancerului de sân contralateral sau a decesului din cauza cancerului de sân;

^c Supraviețuirea fără apariția recurenței la distanță se definește ca prima apariție a recurenței la distanță sau a decesului din cauza cancerului de sân;

^d Supraviețuirea generală se definește ca apariția decesului de orice cauză.

În analiza suplimentară a subgrupurilor de paciente cu receptori pentru estrogeni pozitivi sau cu status necunoscut, rata de supraviețuire generală neajustată a fost 0,83 (testul log-rank: $p=0,04250$), reprezentând o reducere de 17% a riscului de deces, semnificativă din punct de vedere clinic și statistic.

Rezultatele substudiului IES privind efectele osoase au arătat că femeile tratate cu exemestan după 2-3 ani de tratament cu tamoxifen au prezentat reducerea moderată a desității minerale osoase. În întregul studiu, după 30 de luni de tratament, incidența fracturilor a fost mai mare la pacientele tratate cu exemestan comparativ cu tamoxifen (4,5% și, respectiv, 3,3%, $p = 0,038$).

Rezultatele substudiului IES privind efectele la nivelul endometrului au arătat că, după 2 ani de tratament, s-a înregistrat diminuarea grosimii endometrului cu 33% la pacientele tratate cu exemestan, comparativ cu variațiile nesemnificative la pacientele tratate cu tamoxifen. Îngroșarea endometrului, raportată la începutul tratamentului în studiu, a revenit la valorile normale (< 5 mm) la 54% dintre pacientele tratate cu exemestan.

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, exemestan a redus semnificativ riscul de recurență a cancerului mamar cu 16% comparativ cu tamoxifen (rată de risc 0,84; $p=0,002$).

În general, efectele benefice ale exemestanului 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, exemestanul 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, exemestan 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 exemestanului. 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 mediană 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 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, exemestan a redus semnificativ riscul de recurență a cancerului mamar cu 14% comparativ tamoxifen (rată de risc 0,86; $p=0,00393$). În general, efectele benefice ale exemestanului comparativ cu tamoxifen în ceea ce privește SFB sunt aparent independente de invazia ganglionilor sau chimioterapia anterioară.

În plus, exemestanul 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 apariției cancerului mamar contralateral, deși efectul nu a mai fost semnificativ statistic în perioada monitorizată de acest studiu (rată de risc 0,75; $p=0,10707$).

În întreaga populație de studiu, supraviețuirea globală nu a fost statistic diferită între cele două grupuri, înregistrându-se 467 decese pentru exemestan (19,9%), comparativ cu 510 decese pentru tamoxifen (21,5%) (raport de risc de 0,91, $p = 0,15737$, neajustat pentru teste multiple). În analiza suplimentară a subgrupurilor de paciente cu receptori pentru estrogeni pozitivi sau cu status necunoscut, rata de supraviețuire generală neajustată a fost 0,89 (testul log-rank: $p=0,07881$) pentru exemestan comparativ cu tamoxifen.

O reducere semnificativă statistic de 14% a riscului de deces (rata riscului pentru supraviețuirea generală 0,86; test Wald chi pătrat: $p=0,0257$) pentru exemestan comparativ cu tamoxifen a fost observată la ajustarea factorilor de prognoză prespecificați (de exemplu, statusul RE, statusul ganglionar, chimioterapia anterioară, administrarea terapiei de substituție hormonală TSH și a bifosfonaților).

O incidență mai mică a cancerelor secundare unui cancer primar (cu alte localizări decât sânul) a fost observată la pacienții tratați cu exemestan față de cei tratați doar cu tamoxifen (9,9% comparativ cu 12,4%).

În întregul studiu, după o durată mediană de monitorizare de 119 de luni (0-163,94) și o durată medie a tratamentului cu exemestan de 30 de luni (0-40,41), incidența fracturilor raportate pentru pacientele tratate cu exemestan a fost de 169 (7,3%) comparativ cu 122 (5,2%) pentru grupul tratat cu tamoxifen ($p = 0,004$).

Rezultatele de eficacitate din studiul IES la femei în postmenopauză cu cancer de sân în stadiu incipient (ITT)

	Evenimente		Rată de risc	
	Exemestan	Tamoxifen	Rată de risc	Valoare p
Durată medie de tratament de 30 luni și monitorizare mediană 34,5 luni				
Supraviețuire fără boală ^a	213	306	0.69 (95% ÎI: 0.58-0.82)	0.00003

Supraviețuire cu cancer de sân vindecat ^b	171	262	0.65 (95% ÎÎ: 0.54-0.79)	<0.00001
Cancer de sân contralateral	8	25	0.32 (95% ÎÎ: 0.15-0.72)	0.00340
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	142	204	0.70 (95% ÎÎ: 0.56-0.86)	0.00083
Supraviețuire generală ^d	116	137	0.86 (95% ÎÎ: 0.67-1.10)	0.22962
Durată medie de tratament de 30 luni și monitorizare mediană 52 luni				
Supraviețuire fără boală ^a	354	453	0.77 (95% ÎÎ: 0.67-0.88)	0.00015
Supraviețuire cu cancer de sân vindecat ^b	289	373	0.76 (95% ÎÎ: 0.65-0.89)	0.00041
Cancer de sân contralateral	20	35	0.57 (95% ÎÎ: 0.33-0.99)	0.04158
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	248	297	0.83 (95% ÎÎ: 0.70-0.98)	0.02621
Supraviețuire generală ^d	222	262	0.85 (95% ÎÎ: 0.71-1.02)	0.07362
Durată medie de tratament de 30 luni și monitorizare mediană 87 luni				
Supraviețuire fără boală ^a	552	641	0.84 (95% ÎÎ: 0.75-0.94)	0.002
Supraviețuire cu cancer de sân vindecat ^b	434	513	0.82 (95% ÎÎ: 0.72-0.94)	0.00263
Cancer de sân contralateral	43	58	0.74 (95% ÎÎ: 0.50-1.10)	0.12983
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	353	409	0.85 (95% ÎÎ: 0.74-0.98)	0.02425
Supraviețuire generală ^d	373	420	0.89 (95% ÎÎ: 0.77-1.02)	0.08972
Durată medie de tratament de 30 luni și monitorizare mediană 119 luni				
Supraviețuire fără boală ^a	672	761	0.86 (95% ÎÎ: 0.77-0.95)	0.00393
Supraviețuire cu cancer de sân vindecat ^b	517	608	0.83 (95% ÎÎ: 0.74-0.93)	0.00152
Cancer de sân contralateral	57	75	0.75 (95% ÎÎ: 0.53-1.06)	0.10707
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	411	472	0.86 (95% ÎÎ: 0.75-0.98)	0.02213
Supraviețuire generală ^d	467	510	0.91 (95% ÎÎ: 0.81-1.04)	0.15737

ÎÎ = interval de încredere; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT(intention-to-treat) = intenție de tratament

^a Supraviețuirea fără boală se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a cancerului de sân contralateral sau a decesului de orice cauză;

^b Supraviețuirea cu cancer de sân vindecat se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a cancerului de sân contralateral sau a decesului din cauza cancerului de sân;

^c Supraviețuirea fără apariția recurenței la distanță se definește ca prima apariție a recurenței la distanță sau a decesului din cauza cancerului de sân;

^d Supraviețuirea generală se definește ca apariția decesului de orice cauză.

Tratamentul cancerului de sân avansat

Într-o analiză actualizată a unui studiu clinic randomizat, controlat, exemestan în doză zilnică de 25 mg a determinat prelungirea semnificativă statistic a supraviețuirii, a timpului până la progresia bolii

(TPB) și a timpului până la eșecul tratamentului (TET), în comparație cu tratamentul hormonal standard cu acetat de megestrol la femei în postmenopauză cu cancer de sân avansat care a progresat după, sau în timpul tratamentului cu tamoxifen, administrat fie ca terapie adjuvantă, fie ca terapie de primă linie pentru cancerul avansat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de exemestan comprimate, exemestanul se absoarbe rapid. Frațiunea absorbită din doza administrată la nivelul tractului gastro-intestinal este mare. Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută la om, deși se anticipează a fi limitată de o metabolizare marcată la nivelul primului pasaj hepatic. Un efect 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 exemestanului, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală, este de circa 20000 l. Cinetica este liniară și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 24 ore. Legarea exemestanului de proteinele plasmatică este de 90%, independent de concentrație. Exemestanul și metaboliții săi nu se leagă de hemati.

După administrarea în doze repetate, exemestanul nu se acumulează într-un mod neașteptat.

Metabolizare și eliminare

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

Metaboliții sunt inactivi sau inhibarea aromatazei este mai mică decât la compusul sursă.

Cantitatea excretată sub formă nemodificată în urină este de 1% din doza administrată. În urină și fecale s-au eliminat, în decurs de 1 săptămână, proporții egale (40%) de exemestan marcat radioactiv cu C¹⁴.

Categorii speciale de populație

Vârsta

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

Insuficiența renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii toxicologice

Efectele studiilor de toxicitate cu doze repetate la șobolan și la câine, au fost atribuite, în general, activității farmacologice a exemestanului, cum sunt efectele 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 suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Mutagenitate

Exemestanul nu a fost genotoxic la nivelul bacteriilor (testul Ames), a celulelor de hamster chinez V79, a hepatocitelor de șobolan sau în testul micronucleilor la șoarece. Deși exemestanul a fost clastogen asupra limfocitelor *in vitro*, el nu s-a dovedit clastogen în două studii *in vivo*.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Exemestanul a fost embriotoxic la șobolani și iepuri la valori de expunere sistemică similare cu cele realizate la om pentru doza de 25 mg pe zi. Nu au existat dovezi de teratogenitate.

Carcinogenitate

Într-un studiu cu durata de doi ani privind carcinogenitatea la femelele de șobolan nu au fost observate tumori induse de tratament. În cazul șobolanilor masculi, studiul a fost întrerupt în săptămâna 92, din cauza decesului precoce datorat nefropatiei cronice. Într-un studiu cu durata de doi ani privind carcinogenitatea la șoareci, a fost observată creșterea incidenței neoplasmului hepatic la ambele sexe, la dozele intermediare și mari de medicament (150 mg și 450 mg /kg și pe zi). Aceste rezultate sunt considerate ca fiind legate de inducerea enzimelor microzomale hepatice, un efect observat la șoarece, dar nu și în studiile clinice. De asemenea, la șoarecii de sex masculin a fost observată creșterea incidenței adenomului tubular renal, la doze mari de medicament (450 mg/kg și pe zi). Această modificare este considerată ca fiind legată de specie și sex, având loc la o doză de 63 de ori mai mare decât expunerea realizată la om la dozele terapeutice. Niciuna dintre aceste reacții nu este considerată ca fiind relevantă clinic la pacientele tratate cu exemestan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Manitol,
Copovidonă,
Crospovidonă,
Celuloză microcristalină silicifiată,
Amidonglicolat de sodiu tip A,
Stearat de magneziu.

Film:

Aquarius Prime BAP218010 White conține:

Hipromeloză,
Polietilenglicol,
Dioxid de titan (E 171).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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/Al a câte 14 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 9 blistere din PVC-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

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORMED-PHARMA S.A.

B-dul Theodor Pallady, nr. 44 B, sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12992/2020/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 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> .