

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Exemestan Accord 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține exemestan 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține manitol 90,40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "E25" pe una dintre fețe și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

Exemestan Accord este indicat în tratamentul neoplasmului mamar avansat, la femeile în postmenopauză fiziologică sau indusă, la care afecțiunea a progresat ca urmare a tratamentului antiestrogenic. Eficacitatea nu a fost demonstrată la pacientele care nu prezintă receptori estrogenici.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Paciente adulte și vârstnice

Doza recomandată de Exemestan Accord este de un comprimat filmat (25 mg) administrat zilnic, de preferat după masă.

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

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

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

Exemestan Accord este contraindicat la paciente cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la femeil aflate în premenopauză și gravide sau femei care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exemestanul nu trebuie administrat la femeile aflate în 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.

Exemestanul trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală sau hepatică.

Exemestanul este un medicament care scade marcat concentrația de estrogeni; a fost observată scăderea densității minerale osoase (DMO) și creșterea incidenței fracturilor ca urmare a administrării de exemestan (vezi pct. 5.1). La inițierea tratamentului adjuvant cu exemestan, la femeile cu osteoporoză sau cu risc de osteoporoză trebuie evaluată starea inițială a densității minerale osoase, pe baza ghidurilor și practicii în vigoare. Pacientelor cu boală avansată trebuie să li se evalueze densitatea minerală osoasă de la caz la caz. Deși nu sunt disponibile date adecvate care să demonstreze efectele tratamentului scăderii densității minerale osoase induse de terapia cu exemestan, pacientele tratate cu exemestan trebuie monitorizate cu atenție, iar în cazul pacientelor cu risc trebuie să se inițieze tratamentul sau profilaxia osteoporozei.

Trebuie avută în vedere evaluarea de rutină a concentrațiilor plasmaticice ale 25-hidroxi-vitamină D înainte de tratamentul cu inhibitori de aromatază, din cauza incidenței crescute a carenței severe la femeile cu neoplasm mamar incipient. Femeilor cu deficit de vitamină D trebuie să li se administreze suplimente de vitamina D.

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, după administrarea concomitentă a dozei zilnice de 600 mg rifampicină cu o doză unică de exemestan de 25 mg, ASC a exemestanului a fost scăzut cu 54%, iar C_{max} cu 41%. Deoarece relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost evaluată, administrarea concomitentă cu medicamente cum sunt rifampicină, anticonvulsivante (de exemplu fenitoină și carbamazepină) și preparate pe bază de plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare), cunoscute ca inductori ai CYP 3A4, poate să scadă eficacitatea exemestanului.

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

Exemestanul 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 efecte toxice 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 moleșeală, somnolență, astenie și amețeli. Pacientele trebuie atenționate că, dacă apar aceste reacții adverse, capacitatea fizică și/sau mentală de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Per total, exemestanul a fost bine tolerat în toate studiile clinice efectuate cu cu doza 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 incipient cărora li s-a administrat tratament adjuvant cu exemestan după un tratament adjuvant inițial cu tamoxifen. Cel 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% în grupul pacientelor cu neoplasm mamar avansat. Cel 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 din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe, precum și în funcție de frecvență.

Tulburări hematologice și limfatice:

<i>Foarte frecvente</i>	Leucopenie (**)
<i>Frecvente</i>	Trombocitopenie (**)
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Scădere a numărului de limfocite (**)

Tulburări ale sistemului imunitar

<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipersensibilitate
----------------------------	--------------------

Tulburări metabolice și de nutriție:

<i>Frecvente</i>	Anorexie
------------------	----------

Tulburări psihice:

<i>Foarte frecvente</i>	Depresie, insomnie
-------------------------	--------------------

Tulburări ale sistemului nervos :

<i>Foarte frecvente</i>	Cefalee, amețeli
<i>Frecvente</i>	Sindrom de tunel carpian, parestezie
<i>Rare</i>	Somnolență

Tulburări vasculare:

<i>Foarte frecvente</i>	Bufeuri
-------------------------	---------

Tulburări gastro-intestinale:

<i>Foarte frecvente</i>	Dureri abdominale, greață
<i>Frecvente</i>	Vărsături, diaree, constipație, dispepsie

Tulburări hepatobiliare:

<i>Foarte frecvente</i>	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice ^(†) , creștere a valorilor bilirubinemiei ^(†) , creștere a valorilor concentrațiilor plasmaticice ale fosfatazei alcaline ^(†)
<i>Rare</i>	Hepatită ^(†) , hepatită colestatică ^(†) ,

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

<i>Foarte frecvente</i>	Hipersudorație
<i>Frecvente</i>	Alopecie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, prurit
<i>Rare</i>	Pustuloză exantematoasă generalizată acută ^(†)

Tulburări musculo-scheletice și osoase:

<i>Foarte frecvente</i>	Dureri articulare și musculo-scheletice ^(*)
<i>Frecvente</i>	Osteoporoză, fracturi

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

<i>Foarte frecvente</i>	Dureri, fatigabilitate
<i>Frecvente</i>	Edeme periferice, astenie

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

(**) La pacientele cu neoplasm mamar 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 incipient.

^(†) Frecvența calculată cu ajutorul regulii 3/X

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

Evenimente adverse și afecțiuni	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%)
Transpirații excesive	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Evenimente adverse și afecțiuni 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 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 cadrul studiului IES, frecvența evenimentelor cardiace ischemice în brațul de tratament cu exemestan a fost de 4,5%, comparativ cu 4,2% în brațul de tratament cu tamoxifen. Nu au fost observate diferențe semnificative pentru niciun eveniment cardiovascular individual, incluzând hipertensiune arterială (9,9% față de 8,4%), infarct miocardic (0,6% față de 0,2%) și insuficiență cardiacă (1,1% față de 0,7%).

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

Într-un studiu separat, dublu orb, randomizat, efectuat la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar 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 de HDL-colesterol, comparativ cu o creștere de 1% în cazul administrării placebo. A fost raportată, de asemenea, scăderea cu 5-6% a concentrației plasmatice a apolipoproteinei A1 în grupul de tratament cu exemestan, comparativ cu 0-2% pentru grupul la care s-a administrat placebo. Efectul asupra celorlalte fracțiuni lipidice analizate (colesterol total, LDL colesterol, trigliceride, apolipoproteina B și lipoproteina A) a fost similar 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% față de < 0,1%). Majoritatea pacienților cu ulcer gastric din grupul de tratament cu exemestan au utilizat concomitent medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și/sau au prezentat în antecedente 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

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 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, respectiv de 4000 de 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 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.

Mecanism de acțiune

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 eficient și selectiv al neoplasmului mamar hormon-dependent la femeile în postmenopauză. La femeile în postmenopauză, exemestanul administrat oral a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice 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 redusă, determinată probabil de derivatul 17-hidroxi. În cadrul studiilor clinice efectuate cu doze repetate zilnice, exemestanul nu a prezentat efecte decelabile asupra biosintezei de cortizol sau aldosteron a 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 plasmatice estrogen care stimulează secreția hipofizară de gonadotropine și la femeile în postmenopauză.

Eficacitate clinică și siguranță

Tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar incipient

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb - IES, efectuat la 4724 de paciente aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori estrogenici prezenți sau neoplasm mamar primar, pacientele fără semne de boală după 2 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.

IES perioada de urmărire de 52 de luni

După o durată mediană de tratament de aproximativ 30 de luni și o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 52 de luni, rezultatele au arătat că tratamentul secvențial cu exemestan, administrat după 2 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). Efectul benefic al exemestanului comparativ cu tamoxifenul în ceea ce privește SFSB a fost aparent independent de statusul adenopatiilor 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 toate pacientele incluse în studiu a fost observată o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii generale în cazul administrării de exemestan (222 de decese), comparativ cu utilizarea de tamoxifen (262 de 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 pentru factorii de prognostic prespecificată (adică prezența receptorilor estrogenici, statusul adenopatiilor, chimioterapia anterioară, utilizarea terapiei de substituție hormonală și a bifosfonaților).

Cele mai importante rezultate privind eficacitatea la 52 de luni la toate pacientele (populația în intenție de tratament) și la pacientele cu receptori pentru estrogeni prezenți

Populația-țintă pentru finalizarea studiului	Exemestan Evenimente/N (%)	Tamoxifen Evenimente/N (%)	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoarea 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
Neoplasm 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 la paciente fără simptome de neoplasm 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 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 prezenți;

^a 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;

^b Supraviețuirea la paciente fără simptome de neoplasm mamar se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a neoplasmului mamar contralateral sau a decesului din cauza neoplasmului mamar;

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

^d Supraviețuirea generală se definește ca deces de orice cauză.

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

Rezultatele din substudiul IES privind efectele osoase au demonstrat că femeile tratate cu exemestan după 2 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 pacientele tratate cu tamoxifen (4,5% și respectiv 3,3%, $p=0,038$).

Rezultatele din substudiul IES 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.

IES perioadă mediană de urmărire 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 tamoxifen (risc relativ 0,84; $p=0,002$).

În general, efectele benefice ale exemestanului, comparativ cu tamoxifen, în ceea ce privește SFB sunt aparent independente de stausul ganglionar, 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 ganglionar necunoscut al, cu altă chimioterapie utilizată anterior, precum și la cele la care nu se cunoaște dacă a efectuat terapie hormonală anterioară, s-a observat o tendință favorabilă tratamentului cu tamoxifen, nesemnificativă statistic. În plus, exemestanul a prelungit semnificativ perioada de supraviețuire fără neoplasm mamar (risc relativ 0,82, $p=0,00263$) și supraviețuirea la distanță fără recurențe (risc relativ 0,85, $p = 0,02425$)

De asemenea, exemestan a redus riscul apariției neoplasmului mamar contralateral, deși efectul nu a mai fost semnificativ statistic în perioada monitorizată de acest studiu (risc relativ 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 risc relativ 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 prezența receptorilor estrogenici, statusul ganglionar, chimioterapia utilizată anterior, utilizarea HRT și utilizarea bifosfonaților), a fost observată o reducere semnificativă statistic cu 18% a riscului de deces (risc relativ 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, riscul relativ neajustată cu privire la supraviețuirea generală 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 (modificare % medie față de valoarea inițială 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 sfârșitul perioadei de 24 de luni după tratament, diferențele modificărilor densității osoase față de valoarea inițială au fost minime pentru ambele grupuri de tratament, grupul pacientelor tratate cu tamoxifen înregistrând o scădere puțin mai mare a DO la toate nivelurile (modificare % medie față de valoarea inițială 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 de tratament cu tamoxifen (169 [7,3%] versus 122 [5,2%]; $p = 0,004$), dar numărul de fracturi cauzate de osteoporoză nu a fost diferit.

IES perioadă mediană de urmărire 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 (risc relativ 0,86; p=0,00393). În general, efectele benefice ale exemestanului comparativ cu tamoxifen în ceea ce privește SFB sunt aparent independente de statusul ganglionar sau chimioterapia anterioară.

De asemenea, exemestanul a prelungit semnificativ perioada de supraviețuire fără neoplasm mamar (risc relativ 0,83, p=0,00152) și supraviețuirea la distanță fără recurențe (risc relativ 0,86, p =0,02213). De asemenea, exemestan a redus riscul apariției neoplasmului mamar contralateral, deși efectul nu a mai fost semnificativ statistic în perioada monitorizată de acest studiu (risc relativ 0,75; p=0, 10707).

În întreaga populație de studiu, din punct de vedere al supraviețuirii generale nu au fost diferențe statistic semnificative între cele două grupuri de tratament, fiind înregistrate 467 decese (19,9%) în grupul de tratament cu exemestan și 510 decese (21,5%) în grupul de tratament cu tamoxifen (risc relativ 0,91, p=0,15737, fără ajustare pentru testări multiple). În analiza suplimentară a sub-setului de paciente cu receptori estrogenici pozitivi sau cu status necunoscut, riscul relativ pentru supraviețuirea generală neajustată a fost de 0,89 (test logrank: p = 0,07881) în grupul tratat cu exemestan, comparativ cu grupul tratat cu tamoxifen.

La întreaga populație de studiu, la ajustarea factorilor de prognostic prespecificați (adică prezența, receptorilor estrogenici, statusul ganglionar, chimioterapia utilizată anterior, utilizarea HRT și utilizarea bifosfonaților), a fost observată o reducere semnificativă statistic cu 14% a riscului de deces (risc relativ pentru supraviețuirea globală 0,86; testul Wald chi pătrat: p = 0,0257), în grupul de tratament cu exemestan în comparație cu tamoxifen.

A fost observată o incidență redusă a apariției unui al doilea neoplasm primar (non-mamar) în grupul de tratament cu exemestan în comparație cu pacientele tratate doar cu tamoxifen (9,9% față de 12,4%).

În studiul principal, care a avut o monitorizare mediană de aproximativ 119 luni (0-163,94) și o durată mediană de tratament cu exemestan de 30 luni (0-40,41), incidența fracturilor a fost de 169 [7,3%] în grupul pacientelor tratate cu exemestan, versus 122 [5,2%] în grupul pacientelor tratate cu tamoxifen (p = 0,004).

Rezultate de eficacitate IES la femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar incipient (ITT)				
	Număr de evenimente		Risc relativ	
	Exemestan	Tamoxifen	Risc relativ	Valoarea p
Perioadă mediană de tratament 30 luni și perioadă mediană de urmărire de 34,5 luni				
Supraviețuire fără semne de boală ^a	213	306	0,69 (Î 95%: 0,58-0,82)	0,00003
Supraviețuire fără simptome de neoplasm mamar ^b	171	262	0,65 (Î 95%: 0,54-0,79)	<0,00001
Neoplasm mamar contralateral	8	25	0,32 (Î 95%: 0,15-0,72)	0,00340
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	142	204	0,70 (Î 95%: 0,56-0,86)	0,00083
Supraviețuire	116	137	0,86 (Î 95%: 0,67-1,10)	0,22962

generală ^d				
Perioadă mediană de tratament 30 luni și perioadă mediană de urmărire de 52 luni				
Supraviețuire fără semne de boală ^a	354	453	0,77 (Î 95%: 0,67-0,88)	0,00015
Supraviețuire la pacienți fără simptome de neoplasm mamar ^b	289	373	0,76 (Î 95%: 0,65-0,89)	0,00041
Neoplasm mamar contralateral	20	35	0,57 (Î 95%: 0,33-0,99)	0,04158
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	248	297	0,83 (Î 95%: 0,70-0,98)	0,02621
Supraviețuire generală ^d	222	262	0,85 (Î 95%: 0,71-1,02)	0,07362
Perioadă mediană de tratament 30 luni și perioadă mediană de urmărire de 87 luni				
Supraviețuire fără semne de boală ^a	552	641	0,84 (Î 95%: 0,75-0,94)	0,002
Supraviețuire la pacienți fără simptome de neoplasm mamar ^b	434	513	0,82 (Î 95%: 0,72-0,94)	0,00263
Neoplasm mamar contralateral	43	58	0,74 (Î 95%: 0,50-1,10)	0,12983
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	353	409	0,85 (Î 95%: 0,74-0,98)	0,02425
Supraviețuire generală ^d	373	420	0,89 (Î 95%: 0,77-1,02)	0,08972
Perioadă mediană de tratament 30 luni și perioadă mediană de urmărire de 119 luni				
Supraviețuire fără semne de boală ^a	672	761	0,86 (Î 95%: 0,77-0,95)	0,00393
Supraviețuire la pacienți fără simptome de neoplasm mamar ^b	517	608	0,83 (Î 95%: 0,74-0,93)	0,00152
Neoplasm mamar contralateral	57	75	0,75 (Î 95%: 0,53-1,06)	0,10707
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță ^c	411	472	0,86 (Î 95%: 0,75-0,98)	0,02213

Supraviețuire generală ^d	467	510	0,91 (Î 95%: 0,81-1,04)	0,15737
-------------------------------------	-----	-----	-------------------------	---------

Î = Interval de încredere; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = populația în intenție de tratament.

^a 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;

^b Supraviețuirea la pacienți fără simptome de neoplasm mamar se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a neoplasmului mamar contralateral sau a decesului din cauza neoplasmului mamar;

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

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

Tratamentul neoplasmului mamar 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 avansat care a progresat după sau în timpul tratamentului cu tamoxifen administrat fie ca terapie adjuvantă, fie ca terapie de primă linie pentru neoplasmul avansat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de exemestan sub formă de comprimate, medicamentul este absorbit rapid. Cantitatea de medicament absorbită la nivelul tractului gastrointestinal după administrarea dozei este mare. Biodisponibilitatea absolută la om nu este cunoscută, deși se anticipează să fie limitată de metabolizarea în proporție 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 concentrația plasmatică. Exemestanul și metaboliții săi nu se leagă de hematii. Exemestanul nu se acumulează într-un mod neașteptat, după administrarea de doze repetate.

Eliminare

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.

Metaboliții sunt inactivi sau efectul acestora de inhibare a aromatazei este mai mic comparativ cu cel al medicamentului nemetabolizat.

Cantitatea de medicament excretată nemodificată în urină este de sub 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 ¹⁴C.

Grupe speciale de pacienți

Vârsta

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

Disfuncție 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 este necesară ajustarea dozei.

Disfuncție hepatică

La pacientele 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, cum sunt 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

Exemestan a determinat efecte toxice asupra embrionilor de șobolan și iepure, la valori ale expunerii sistemice similare celor obținute la om după administrarea de 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 femele de șobolan, nu au fost observate tumori induse de tratament. La șobolanii masculi, studiul a fost întrerupt în săptămâna 92, din cauza deceselor precoce induse 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 șoarecii masculi 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

Manitol (E 421)

Celuloză microcristalină

Crospovidonă Tip A

Amidonoglicolat de sodiu (Tip A)

Hipromeloză E5
Polisorbat 80
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză (E 464)
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Exemestan Accord 25 mg comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere albe opace din PVC-PVdC/Aluminiu:

Mărimi de ambalaj:

Cutii cu blistere cu 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 și 120 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13565/2020/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iulie 2010
Reînnoirea autorizației – Decembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020