ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Aromaplex 25 mg επικαλυμμένα δισκία **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Δραστική ουσία: εξεμεστάνη Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 25 mg εξεμεστάνη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1 **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Τα δισκία Aromaplex εμφανίζονται ως στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τυπωμένο στη μία πλευρά με το γράμμα «E». **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Το Aromaplex ενδείκνυται για τη συμπληρωματική θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό ως προς τους υποδοχείς οιστρογόνων διηθητικό πρώιμο καρκίνο του μαστού σαν διαδοχική θεραπεία μετά από τουλάχιστον 2-3 έτη αρχικής συμπληρωματικής αγωγής με ταμοξιφένη. Το Aromaplex ενδείκνυται για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με φυσική ή προκληθείσα εμμηνόπαυση, η νόσος των οποίων έχει επιδεινωθεί μετά από αντιοιστρογονική θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς, των οποίων ο καρκίνος δεν έχει υποδοχείς οιστρογόνων. **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης** Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς Η συνιστώμενη δόση του Aromaplex είναι ένα δισκίο των 25 mg που λαμβάνεται μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση μετά από γεύμα. Σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, η θεραπεία με Aromaplex πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ολοκληρωθούν 5 έτη διαδοχικής συμπληρωματικής ορμονικής θεραπείας (με tamoxifen και στη συνέχεια με Aromaplex), ή νωρίτερα εφόσον υπάρξει υποτροπή της νόσου. Σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, η θεραπεία με Aromaplex θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να καταστεί εμφανής η πρόοδος της νόσου. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. 5.2). *Παιδιά* Δεν συνιστάται για χορήγηση σε παιδιά. **4.3 Αντενδείξεις** Τα δισκία Aromaplex αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή σε κάποιο από τα έκδοχά του, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και σε έγκυες ή γυναίκες κατά την περίοδο της γαλουχίας. **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση** Το Aromaplex δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε προεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινολογική κατάσταση. Επομένως, οποτεδήποτε θεωρείται κλινικά αναγκαίο, η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με αξιολόγηση των επιπέδων LH, FSH και οιστραδιόλης. Το Aromaplex πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Το Aromaplex είναι ένας ισχυρός παράγοντας ελάττωσης των οιστρογόνων και έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση (βλ. λήμμα 5.1) απώλεια της οστικής πυκνότητας και ένα αυξημένο ποσοστό καταγμάτων. Κατά τη διάρκεια συμπληρωματικής θεραπείας με Aromaplex, γυναίκες με οστεοπόρωση ή με κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε μετρήσεις της οστικής πυκνότητας μέσω απορροφησιομετρίας (DEXA) με την έναρξη της θεραπείας. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αποδεικνύουν τα αποτελέσματα της θεραπείας για την απώλεια της οστικής πυκνότητας λόγω του Aromaplex, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία για την οστεοπόρωση σε ασθενείς σε κίνδυνο, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Οι ασθενείς που έλαβαν Aromaplex θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Από δεδομένα in vitro προκύπτει ότι το φάρμακο μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A4 και από αλδοκετοαναγωγάσες (βλ. 5.2) και δεν αναστέλλει κανένα από τα κύρια ισοένζυμα CYP. Σε μία κλινική φαρμακοκινητική μελέτη, η ειδική αναστολή του CYP 3A4 από κετοκοναζόλη δεν έδειξε καμία σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εξεμεστάνης. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με ριφαμπικίνη, ισχυρό επαγωγέα του CYP450, σε δόση 600 mg ημερησίως και εφάπαξ δόση εξεμεστάνης 25 mg, η AUC της εξεμεστάνης μειώθηκε κατά 54% και η Cmax κατά 41%. Δεδομένου ότι η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει αξιολογηθεί, η συγχορήγηση φαρμάκων όπως ριφαμπικίνη, αντιεπιληπτικά (π.χ. φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη) και φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Hypericum perforatum (Υπερικό /Βαλσαμόχορτο/ St John's Wort) τα οποία είναι γνωστό ότι επάγουν το CYP3A4, μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της Εξεμεστάνης. Το Aromaplex πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 και εμφανίζουν στενό θεραπευτικό εύρος. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στην ταυτόχρονη χρήση της εξεμεστάνης με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Το Aromaplex δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα τα οποία περιέχουν οιστρογόνα, δεδομένου ότι αυτά μπορούν να εξουδετερώσουν τη φαρμακολογική του δράση. **4.6 Κύηση και γαλουχία** *Κύηση* Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην εξεμεστάνη. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα, παρουσιάστηκαν τοξικές επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλ. λήμμα 5.3). Επομένως, η εξεμεστάνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες. *Γαλουχία* Δεν είναι γνωστό αν η εξεμεστάνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η εξεμεστάνη δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες κατά την περίοδο της γαλουχίας. *Γυναίκες σε περιεμμηνοπαυσιακή κατάσταση ή σε αναπαραγωγική ηλικία* Ο γιατρός πρέπει να συζητήσει την αναγκαιότητα επαρκούς αντισύλληψης με τις γυναίκες για τις οποίες υπάρχει το ενδεχόμενο πιθανής εγκυμοσύνης συμπεριλαμβανομένων και των γυναικών που είναι περιεμμηνοπαυσιακές ή που έχουν γίνει πρόσφατα μετεμμηνοπαυσιακές, μέχρι να σταθεροποιηθεί πλήρως η μετεμμηνοπαυσιακή τους κατάσταση (βλέπε παραγράφους 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Έχει αναφερθεί υπνηλία, εξασθένιση και ζάλη με τη χρήση του φαρμάκου. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν γνώση ότι, σε περίπτωση που παρουσιασθούν τα φαινόμενα αυτά, ενδέχεται να μειωθούν οι σωματικές και/ή πνευματικές ικανότητες που απαιτούνται για τον χειρισμό μηχανημάτων ή την οδήγηση οχημάτων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** Η εξεμεστάνη είναι γενικά καλώς ανεκτή σε όλες τις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με στη συνήθη δόση των 25mg/ημέρα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας έντασης. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 7,4% σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες έλαβαν συμπληρωματική θεραπεία με εξεμεστάνη, μετά από αρχική συμπληρωματική αγωγή με ταμοξιφένη. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάψεις (22%), αρθραλγία (18%) και κόπωση (16%). Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 2,8% στο συνολικό πληθυσμό ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εξάψεις (14%) και ναυτία (12%). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αιτιολογηθούν βάσει των φυσιολογικών φαρμακολογικών επιπτώσεων που προκαλούνται από τη στέρηση των οιστρογόνων (π.χ. εξάψεις). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν καταγράφονται παρακάτω και ανά συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές (>10%), συχνές (>1%, ≤10%), ασυνήθεις (>0,1%,≤1%), σπάνιες (> 0,01%, ≤ 0,1%). **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:** Συχνές: Ανορεξία **Ψυχιατρικές διαταραχές:** Πολύ συχνές: Αϋπνία Συχνές: Κατάθλιψη **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία Συχνές: Ζάλη, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα Ασυνήθεις: Υπνηλία **Αγγειακές διαταραχές:** Πολύ συχνές: Εξάψεις **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:** Πολύ συχνές: Ναυτία Συχνές: Κοιλιακό άλγος, Έμετος, Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Διάρροια **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:** Πολύ συχνές: Αυξημένη εφίδρωση Συχνές: Εξάνθημα, Αλωπεκία **Διαταραχές των οστών και του μυοσκελετικού συστήματος:** Πολύ συχνές: Μυοσκελετικός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις (*) Συχνές: Οστεοπόρωση, Κάταγμα **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:** Πολύ συχνές: Κόπωση Συχνές: Πόνος, Περιφερικό οίδημα Ασυνήθεις: Εξασθένιση (*)Συμπεριλαμβάνονται: αρθραλγία και με μικρότερη συχνότητα πόνος στα άκρα,οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία και δυσκαμψία των αρθρώσεων. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Σπάνια αναφέρθηκε θρομβοπενία και λευκοπενία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Περιστασιακή μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε περίπου στο 20% των ασθενών που λάμβαναν εξεμεστάνη, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα λεμφοκυτταροπενία. Ωστόσο, οι μέσες τιμές λεμφοκυττάρων στους ασθενείς αυτούς δεν μεταβλήθηκαν σε σημαντικό βαθμό με τον χρόνο και δεν παρατηρήθηκε καμία αντίστοιχη αύξηση στις ιογενείς λοιμώξεις. Η επίδραση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες ασθενών που λάμβαναν θεραπεία για πρώιμο καρκίνο του μαστού. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** Έχει παρατηρηθεί αύξηση των παραμέτρων ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων, της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών και νοσημάτων που αναφέρθηκαν στη μελέτη για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού (IES), ανεξαρτήτου αιτιολογίας, σε ασθενείς που έλαβαν την υπό μελέτη αγωγή και σε διάρκεια έως και 30 ημέρες μετά τη διακοπή της υπό μελέτη αγωγής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες και νόσοι	**Exemestane (N = 2249)**	**Tamoxifen (N = 2279)**
Εξάψεις	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Κόπωση	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Κεφαλαλγία	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Αϋπνία	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Αυξημένη εφίδρωση	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Γυναικολογικά	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Ζάλη	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Ναυτία	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Οστεοπόρωση	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Κολπική αιμορραγία	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Λοιποί νέοι πρωτοπαθείς καρκίνοι	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Έμετος	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Οπτικές Διαταραχές	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Θρομβοεμβολή	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Οστεοπορωτικά κατάγματα	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Στη μελέτη IES, η συχνότητα των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων στα σκέλη της θεραπείας με εξεμεστάνη και ταμοξιφένη ήταν 4,5% έναντι 4,2%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά για κανένα ξεχωριστό καρδιαγγειακό επεισόδιο συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης (9,9% έναντι 8,4%), του εμφράγματος του μυοκαρδίου (0,6% έναντι 0,2%) και της καρδιακής ανεπάρκειας (1,1% έναντι 0,7%). Στη μελέτη IES, η εξεμεστάνη συσχετίστηκε με μία μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπερχοληστερολεμίας συγκριτικά με την ταμοξιφένη (3,7% έναντι 2,1%). Σε μία ξεχωριστή, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού με χαμηλό κίνδυνο, σε θεραπεία με εξεμεστάνη (N=73) ή με εικονικό φάρμακο (N=73) για 24 μήνες, η εξεμεστάνη συσχετίστηκε με ένα μέσο όρο 7-9% μείωσης στο πλάσμα της HDL- χοληστερόλης, έναντι μίας αύξησης 1% στο εικονικό φάρμακο. Υπήρξε, επίσης, μία μείωση 5-6% στην απολιποπρωτεΐνη A1 στην ομάδα θεραπείας με εξεμεστάνη έναντι 0-2% για το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση στις άλλες παραμέτρους λιπιδίων που έχουν αναλυθεί (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, απολιποπρωτεΐνη-B και λιποπρωτεΐνη-α) ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες θεραπείας. Η κλινική σημαντικότητα αυτών των αποτελεσμάτων είναι ασαφής. Στη μελέτη IES, παρατηρήθηκε γαστρικό έλκος σε υψηλότερη συχνότητα στο σκέλος της εξεμεστάνης συγκριτικά με την ταμοξιφένη (0,7% έναντι <0,1%). Η πλειοψηφία των ασθενών στο σκέλος της εξεμεστάνης με γαστρικό έλκος λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και/ή είχαν προηγούμενο ιστορικό. ***Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία στην αγορά*** Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Ηπατίτιδα, χολοστατική ηπατίτιδα. Καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται εθελοντικά από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατή η αξιόπιστη εκτίμηση της συχνότητας τους ή η εδραίωση μιας αιτιολογικής συσχέτισης ως προς την έκθεση στο φάρμακο. Οι ιατροί, φαρμακοποιοί και λοιποί επαγγελματίες υγείας αναφέρουν κάθε εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στον Ε.Ο.Φ., σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών **4.9 Υπερδοσολογία** Εχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με την εξεμεστάνη σε δοσολογία μέχρι 800 mg ημερησίως σε εφάπαξ δόση σε εθελόντριες υγιείς γυναίκες και μέχρι 600 mg ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Οι δοσολογίες αυτές ήταν καλά ανεκτές. Η εφάπαξ δόση της εξεμεστάνης που θα μπορούσε να προκαλέσει απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα δεν είναι γνωστή. Σε αρουραίους και σε σκύλους παρατηρήθηκε θνησιμότητα μετά από εφάπαξ δόσεις από το στόμα που ανέρχονται αντίστοιχα σε 2000 και 4000 φορές τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο σε βάση mg/m^2. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Συνιστάται γενική υποστηρικτική αγωγή, που περιλαμβάνει συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση της ασθενούς. **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες** Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης, αντινεοπλασματικός παράγοντας. ATC: L02BG06 Η εξεμεστάνη είναι ένας μη αναστρέψιμος στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης και η δομή του σχετίζεται με το φυσικό υπόστρωμα, την ανδροστενεδιόνη. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως από τη μετατροπή ανδρογόνων σε οιστρογόνα μέσω του ενζύμου αρωματάση στους περιφερικούς ιστούς. Η μείωση των οιστρογόνων μέσω αναστολής της αρωματάσης αποτελεί αποτελεσματική και εκλεκτική θεραπεία για τον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η εξεμεστάνη από το στόμα μείωσε σε σημαντικό βαθμό τις συγκεντρώσεις των οιστρογόνων στον ορό αρχίζοντας από δόση 5 mg και φθάνοντας στη μέγιστη μείωση (>90%) με δόση 10 - 25 mg. Σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την ημερήσια δόση των 25 mg, η αρωματοποίηση σε ολόκληρο το σώμα μειώθηκε κατά 98%. Η εξεμεστάνη δεν έχει προγεσταγονική ή οιστρογονική δράση. Ελάχιστη ανδρογονική δράση, πιθανώς λόγω του 17-υδροξυ παραγώγου της, παρατηρήθηκε κυρίως σε υψηλές δόσεις. Σε μελέτες με πολλαπλές ημερήσιες δόσεις, η εξεμεστάνη δεν παρουσίασε ανιχνεύσιμη επίδραση στην επινεφριδική βιοσύνθεση της κορτιζόλης ή της αλδοστερόνης, όπως μετρήθηκαν πριν ή μετά από πρόκληση με ACTH, αποδεικνύοντας έτσι την εκλεκτικότητά του, όσον αφορά τα άλλα ένζυμα που εμπλέκονται στην οδό σύνθεσης των στεροειδών. Επομένως δεν απαιτείται παράλληλη θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή ή μεταλλοκορτικοειδή. Παρατηρήθηκε μη δοσοεξαρτόμενη ελάχιστη αύξηση στα επίπεδα LH και FSH του ορού ακόμη και σε χαμηλές δόσεις. Ωστόσο η δράση αυτή είναι αναμενόμενη για τη φαρμακολογική αυτή κατηγορία και προφανώς οφείλεται στο φαινόμενο αρνητικής ανάδρασης (feedback) στο επίπεδο της υπόφυσης, λόγω της μείωσης των επιπέδων των οιστρογόνων, η οποία διεγείρει την έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση ακόμη και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. *Συμπληρωματική θεραπεία για πρώιμο καρκίνο του μαστού* Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, η οποία διεξήχθη σε 4724 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με θετικό ή μη γνωστής κατάστασης ως προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς, πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, οι ασθενείς που παρέμειναν ελεύθεροι νόσου μετά από συμπληρωματική θεραπεία με ταμοξιφένη για διάστημα από 2 ως 3 έτη, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εξεμεστάνη από 3 ως 2 έτη αντιστοίχως (25 mg την ημέρα) ή ταμοξιφένη (20 ή 30 mg την ημέρα) μέχρι την ολοκλήρωση του συνόλου των 5 ετών ορμονικής θεραπείας. Μετά από διάμεση διάρκεια της θεραπείας περίπου 30 μηνών και σε διάστημα διάμεσης παρακολούθησης για περίπου 52 μήνες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαδοχική θεραπεία με εξεμεστάνη μετά από 2 έως 3 χρόνια συμπληρωματικής αγωγής με ταμοξιφένη σχετίστηκε με κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) συγκριτικά με τη συνέχιση της αγωγής με ταμοξιφένη. Η ανάλυση έδειξε ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου υπό μελέτη της εξεμεστάνης, μείωσε τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 24% σε σύγκριση με το ταμοξιφένη (πηλίκο κινδύνου 0,76, p= 0,00015). Το όφελος της εξεμεστάνης σε σχέση με την ταμοξιφένη ως προς το DFS ήταν εμφανές ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων ή την προηγούμενη χημειοθεραπεία. Η εξεμεστάνη επίσης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού (πηλίκο κινδύνου 0,57, p= 0,04158). Σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης, παρατηρήθηκε για την εξεμεστάνη μία τάση για βελτιωμένη συνολική επιβίωση (222 θάνατοι) συγκριτικά με ταμοξιφένη (262 θάνατοι), με πηλίκο κινδύνου 0,85 (δοκιμασία log-rank: p=0,07362), που αντιπροσωπεύει μία μείωση 15% στον κίνδυνο θανάτου προς όφελος της εξεμεστάνης. Μία στατιστικά σημαντική μείωση 23% στον κίνδυνο θανάτου (πηλίκο κινδύνου για συνολική επιβίωση 0,77, δοκιμασία Wald chi square: p=0,0069) παρατηρήθηκε για την εξεμεστάνη συγκριτικά με την ταμοξιφένη, μετά την προσαρμογή σχετικά με τους προκαθορισμένους προγνωστικούς παράγοντες (δηλαδή κατάσταση οιστρογονικών υποδοχέων, κατάσταση λεμφαδένων, προηγουμένη χημειοθεραπεία, χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και χρήση διφωσφονικών). Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για όλες τις ασθενείς (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία -ITT) καθώς και για τις θετικές ως προς τους οιστρογονικούς υποδοχείς ασθενείς:

Καταληκτικό σημείο Πληθυσμός	**Exemestane Περιστατικά /N (%)**	**Tamoxifen Περιστατικά /N (%)**	**Πηλίκο Κινδύνου (95% CI)**	**p-value***
Ελεύθερη νόσου επιβίωση[a]				
Όλες οι ασθενείς	354/2352 (15,1%)	453/2372 (19,1%)	0,76 (0,67–0,88)	0,00015
ER+ ασθενείς	289/2023 (14,3%)	370/2021 (18,3%)	0,75 (0,65–0,88)	0,00030
Ετερόπλευρος καρκίνος μαστού				
Όλες οι ασθενείς	20/2352 (0,9%)	35/2372 (1,5%)	0,57 (0,33–0,99)	0,04158
ER+ ασθενείς	18/2023 (0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30–0,95)	0,03048
Ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση				
Όλες οι ασθενείς	289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7%)	0,76 (0,65–0,89)	0,00041
ER+ ασθενείς	232/2023 (11,5%)	305/2021 (15,1%)	0,73 (0,62–0,87)	0,00038
Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση				
Όλες οι ασθενείς	248/2352 (10,5%)	297/2372 (12,5%)	0,83 (0,70–0,98)	0,02621
ER+ ασθενείς	194/2023 (9,6%)	242/2021 (12,0%)	0,78 (0,65–0,95)	0,01123
Συνολική επιβίωση[d]				
Όλες οι ασθενείς	222/2352 (9,4%)	262/2372 (11,0%)	0,85 (0,71–1,02)	0,07362
ER+ ασθενείς	178/2023 (8,8%)	211/2021 (10,4%)	0,84 (0,68–1,02)	0,07569

***** Δοκιμασία Log-rank; ER+ ασθενείς = ασθενείς με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. **a** Η ελεύθερη νόσου επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο συμβάν τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού, ή θάνατος από οποιαδήποτε αιτία. **b** Ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο συμβάν τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού ή θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού. **c** Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο συμβάν απομακρυσμένης υποτροπής, ή θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού. **d** Συνολική επιβίωση ορίζεται ως το συμβάν θανάτου από οποιαδήποτε αιτία. Στη συμπληρωματική ανάλυση για την υποομάδα των ασθενών με θετικούς ή αγνώστους οιστρογονικούς υποδοχείς, ο μη διορθωμένος λόγος κινδύνου για τη συνολική επιβίωση ήταν 0,83 (long-rank test: p=0,04250), που αντιπροσωπεύει μία κλινικά και στατιστικά σημαντική μείωση 17% στον κίνδυνο θανάτου. Τα αποτελέσματα μιας υπομελέτης σχετικά με τα οστά έδειξαν ότι σε γυναίκες που έλαβαν εξεμεστάνη μετά από 2-3 χρόνια θεραπείας με ταμοξιφένη, παρατηρήθηκε μετρίου βαθμού μείωση της απώλειας οστικής μάζας. Συνολικά στη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων, η οποία αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια 30 μηνών θεραπείας ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν εξεμεστάνη συγκριτικά με ταμοξιφένη (4,5% και 3,3 % αντιστοίχως, p=0,038). Τα αποτελέσματα μιας υπομελέτης σχετικά με το ενδομήτριο έδειξαν ότι μετά από 2 χρόνια θεραπείας, παρουσιάστηκε μία διάμεση μείωση 33% στο πάχος του ενδομητρίου στις ασθενείς που έλαβαν εξεμεστάνη, συγκριτικά με την όχι αξιοσημείωτη μεταβολή στις ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφένη. Η πάχυνση του ενδομητρίου, η οποία αναφέρθηκε στην αρχή της μελέτης, επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα (< 5 mm) στο 54% των ασθενών που έλαβαν εξεμεστάνη. Θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού Στην τυχαιοποιημένη από επιτροπή αξιολογηθείσα ελεγχόμενη μελέτη που διεξάχθηκε, η εξεμεστάνη σε ημερήσια δόση 25 mg έδειξε στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης, του χρόνου μέχρι την επιδείνωση (TTP) και του χρόνου μέχρι την αποτυχία της θεραπείας (TTF) σε σύγκριση με την κλασική ορμονοθεραπεία με οξική μεγεστρόλη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, που είχε επιδεινωθεί μετά ή κατά την αγωγή με tamoxifen είτε σαν συμπληρωματική θεραπεία ή σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για προχωρημένη νόσο. **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες Απορρόφηση:** Μετά τη χορήγηση από το στόμα των δισκίων Aromaplex, η εξεμεστάνη απορροφάται ταχέως. Το ποσοστό της δόσης που απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι υψηλό. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή, αν και αναμένεται να είναι περιορισμένη λόγω του φαινομένου του εκτεταμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Παρόμοιο φαινόμενο προκάλεσε απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 5% σε αρουραίους και σε σκύλους. Μετά από εφάπαξ δόση των 25 mg επιτυγχάνονται μέγιστα επίπεδα 18 ng/mL στο πλάσμα εντός 2 ωρών. Η ταυτόχρονη λήψη τροφής ενισχύει την βιοδιαθεσιμότητα κατά 40%. **Κατανομή:** Ο όγκος κατανομής της εξεμεστάνης, χωρίς διόρθωση για από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα, είναι περίπου 20000 l. Η κινητική είναι γραμμική και ο τελικός χρόνος ημιζωής είναι 24 ώρες. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 90% και είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Η εξεμεστάνη και οι μεταβολίτες της δεν δεσμεύονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η εξεμεστάνη δεν συσσωρεύεται με μη αναμενόμενο τρόπο μετά από επανειλημμένη χορήγηση. **Μεταβολισμός και αποβολή:** Η εξεμεστάνη μεταβολίζεται με οξείδωση της ομάδας του μεθυλενίου στη θέση 6 μέσω του ισοενζύμου CYP 3A4 και/ή αναγωγής της 17-κετο-ομάδας από αλδοκετοαναγωγάση, που ακολουθείται από σύζευξη. Η κάθαρση της εξεμεστάνης είναι περίπου 500 λίτρα/ώρα, χωρίς διόρθωση για βιοδιαθεσιμότητα από στόματος. Οι μεταβολίτες είναι αδρανείς ή η αναστολή της αρωματάσης είναι λιγότερη από εκείνη της μητρικής ένωσης. Το ποσοστό που αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα είναι το 1% της δόσης. Στα ούρα και στα κόπρανα ίσες ποσότητες (40%) επισημασμένης με ^{14}C εξεμεστάνη απεβλήθηκαν εντός μιας εβδομάδας. **Ειδικοί πληθυσμοί** Ηλικία: Καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της συστηματικής έκθεσης με εξεμεστάνη και της ηλικίας των ατόμων. **Νεφρική Ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (CLcr< 30 mL/λεπτό) η συστηματική έκθεση στην εξεμεστάνη βρέθηκε να είναι περίπου διπλάσια από εκείνη σε υγιείς εθελοντές. Λόγω της ασφάλειας της εξεμεστάνης δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης. **Ηπατική Ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η έκθεση στην εξεμεστάνη ήταν 2 - 3 φορές υψηλότερη σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Λόγω της ασφάλειας της εξεμεστάνης, δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης. **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια Τοξικολογικές μελέτες:** Τα ευρήματα μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενης χορήγησης σε σκύλους και αρουραίους συσχετίστηκαν γενικότερα με τη φαρμακολογική δράση της εξεμεστάνης, όπως επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής καθώς και στα βοηθητικά όργανα. Άλλες τοξικές επιδράσεις (στο ήπαρ, στα νεφρά ή στο ΚΝΣ) παρατηρήθηκαν μόνο με εκθέσεις που θεωρήθηκαν πάνω από τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο, υποδεικνύοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. **Μεταλλαξιογόνος δράση:** Η εξεμεστάνη δεν ήταν γονοτοξική σε βακτηρίδια (δοκιμασία Ames), σε κύτταρα V79 από κινεζικό κρηκιτό (chinese hamster), σε ηπατοκύτταρα αρουραίου ή στη δοκιμασία μικροπυρήνα ποντικού. Παρόλο που η εξεμεστάνη ήταν κλαστογόνος σε λεμφοκύτταρα in vitro, δεν ήταν κλαστογόνος σε δύο μελέτες in vivo. **Τοξικότητα αναπαραγωγής:** Η εξεμεστάνη ήταν εμβρυοτοξική σε αρουραίους και σε κουνέλια σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης όμοια με εκείνα που παρατηρούνται στον άνθρωπο με 25 mg ημερησίως. Δεν υπήρξαν ενδείξεις για τερατογένεση. **Καρκινογόνος δράση:** Σε μελέτη καρκινογόνου δράσης διάρκειας 2 ετών σε θηλυκούς αρουραίους, δεν παρατηρήθηκε εμφάνιση σχετιζόμενων με τη θεραπεία όγκων. Σε αρσενικούς αρουραίους η μελέτη ολοκληρώθηκε την εβδομάδα 92, εξαιτίας πρόωρου θανάτου από χρόνια νευροπάθεια. Σε μελέτη καρκινογόνου δράσης διάρκειας 2 ετών σε ποντίκια, παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατικών νεοπλασμάτων και στα δύο φύλα, στη μέση και υψηλή δοσολογία (150 και 450 mg/kg ημερησίως). Το εύρημα αυτό θεωρείται ότι σχετίζεται με την επαγωγή ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων, μία επίπτωση που παρατηρήθηκε σε ποντίκια αλλά όχι σε κλινικές μελέτες. Αύξηση της συχνότητας εμφάνισης νεφροσωληναριακών αδενωμάτων παρατηρήθηκε επίσης σε αρσενικά ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε η υψηλή δοσολογία (450 mg/kg ημερησίως). Η μεταβολή αυτή θεωρείται ότι είναι σχετική με το είδος και το φύλο και επισυμβαίνει σε δοσολογία, η οποία αντιστοιχεί σε 63 φορές μεγαλύτερη έκθεση από αυτήν που παρατηρείται με την ανθρώπινη θεραπευτική δοσολογία. Κανένα από τα παραπάνω παρατηρηθέντα αποτελέσματα δεν θεωρείται κλινικά σχετιζόμενο με τη θεραπεία ασθενών με εξεμεστάνη. **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 6.1 Κατάλογος εκδόχων** Έκδοχα: Πολυσορβικό 80, Μαννιτόλη, Υπρομελλόζη 5cP, Κροσποβιδόνη, Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, Νατριούχο γλυκολικό άμυλο (τύπος A), Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, Στεατικό μαγνήσιο. Επικάλυψη: Διοξείδιο του τιτανίου (E171), Προπυλενογλυκόλη, Υπρομελλόζη 5cP. **6.2 Ασυμβατότητες** Δεν εφαρμόζεται. **6.3 Διάρκεια ζωής** 36 μήνες **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος** Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης. **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη** 30, δισκία σε συσκευασίες blister (White PVC/PE/PVDC/Aluminium foil). 30, δισκία σε συσκευασίες blister (White PVC/PVDC/ Aluminium Blister foil). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού** Καμία ιδιαίτερη οδηγία. **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ GENEPHARM** A.E. 18° χλμ. Λεωφόρος. Μαραθώνος 153 51 Παλλήνη Αττικής Τηλ. 210 60 39 336 **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** 17070/17-07-2015 **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 01 Μαρτίου 2012 **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 6 Μαρτίου 2015

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) SPC προϊόντος **2)** P. Goss et all.: New Eng. J. Med. 2011;364:pp 2381-2391. **3)** Lonning P.E. et all,: Bone Vol. 34 Iss.3 March 2004 pp 384-392 **4)** Coombes R.C. et all.: N. Engl. J. Med 2004; 350: pp 1081 – 1092(for the IES) **5)** Coompes R.C. et all.:Lancet 2007; 369 pp 559-570 **6)** Fallowfild L.J. et all.: J. Clin. Ong. 2006; 24 (6) pp 910-917

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»
Τηλ. Φαρμακοεπαγρύπνησης: 210-6039336