

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AROMASIN

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aromasin 25 mg επικαλυμμένα δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: exemestane

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 25 mg exemestane.

Κάθε δισκίο περιέχει 30,2 mg σακχαρόζης και 0,003 mg methyl parahydroxybenzoate (E218). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο.

Στρογγυλό, αμφίκυρτο, υπόλευκο επικαλυμμένο δισκίο με χαραγμένη την ένδειξη 7663 στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aromasin ενδείκνυται για τη συμπληρωματική θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διηθητικό πρώιμο καρκίνο του μαστού και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, σαν διαδοχική θεραπεία μετά από τουλάχιστον 2-3 έτη αρχικής συμπληρωματικής αγωγής με tamoxifen.

Το Aromasin 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 Aromasin 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 Aromasin πρέπει να συνεχίζεται έως ότου ολοκληρωθούν 5 έτη διαδοχικής συμπληρωματικής ορμονικής θεραπείας (με tamoxifen και στη συνέχεια με Aromasin), ή νωρίτερα εφόσον υπάρξει υποτροπή της νόσου.

Σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, η θεραπεία με Aromasin 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 Aromasin 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 Aromasin 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 Aromasin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Τα δισκία Aromasin περιέχουν σακχαρόζη και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης στη γλυκόζη-γαλακτόζη ή ανεπάρκειας στη σακχαράση-ισομαλτάση.

Τα δισκία Aromasin περιέχουν methyl-p-hydroxybenzoate, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένα).

Το Aromasin 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 Aromasin, 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 Aromasin, θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία για την οστεοπόρωση σε ασθενείς σε κίνδυνο, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Οι ασθενείς που έλαβαν Aromasin 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 του exemestane.

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με ριφαμπικίνη, ισχυρό επαγωγέα του CYP450, σε δόση 600 mg ημερησίως και εφάπαξ δόση exemestane 25 mg, η AUC του exemestane μειώθηκε κατά 54% και η C_{max} 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 του Aromasin.

Το Aromasin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω CYP3A4 και εμφανίζουν στενό θεραπευτικό εύρος. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία στην ταυτόχρονη χρήση του Aromasin με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.

Το Aromasin 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 στο Aromasin. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα, παρουσιάστηκαν τοξικές επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλ. λήμμα 5.3). Επομένως, το Aromasin αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν το exemestane εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το Aromasin 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 παρουσιαστούν 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

Το Aromasin ήταν γενικά καλώς ανεκτό σε όλες τις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το Aromasin 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 Aromasin, μετά από αρχική συμπληρωματική αγωγή με tamoxifen. 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 Atomasin, 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 μελέτης 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 exemestane και tamoxifen 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, το exemestane συσχετίστηκε με μία μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπερχοληστερολεμίας συγκριτικά με το tamoxifen (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 exemestane (N=73) ή με εικονικό φάρμακο (N=73) για 24 μήνες, το exemestane 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 exemestane 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 του exemestane συγκριτικά με το tamoxifen (0,7% έναντι <0,1%). Η πλειοψηφία των ασθενών στο σκέλος του exemestane με γαστρικό έλκος λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και/ή είχαν προηγούμενο ιστορικό.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με το Aromasin 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 του Aromasin 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/m². 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

Το exemestane 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, το Aromasin 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%.

Το exemestane 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, το Aromasin 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 δόσοεξαρτώμενη 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 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 θετικούς ή μη γνωστούς οιστρογονικούς υποδοχείς και πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι ασθενείς που παρέμειναν ελεύθεροι νόσου μετά από συμπληρωματική θεραπεία με tamoxifen για διάστημα από 2 ως 3 έτη, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Aromasin από 3 ως 2 έτη αντιστοίχως (25 mg την ημέρα) ή tamoxifen (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 Aromasin μετά από 2 έως 3 χρόνια συμπληρωματικής αγωγής με tamoxifen σχετίστηκε με κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) συγκριτικά με τη συνέχιση της αγωγής με tamoxifen. Η ανάλυση έδειξε ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου υπό μελέτη το Aromasin, μείωσε τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 24% σε σύγκριση με το tamoxifen (πηλίκιο κινδύνου 0,76, $p=0,00015$). Το όφελος του exemestane σε σχέση με το tamoxifen ως προς το DFS ήταν εμφανές ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων ή την προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Το Aromasin επίσης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού (πηλίκιο κινδύνου 0,57, $p=0,04158$).

Σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης, παρατηρήθηκε για το exemestane μία τάση για βελτιωμένη συνολική επιβίωση (222 θάνατοι) συγκριτικά με το tamoxifen (262 θάνατοι), με πηλίκιο κινδύνου 0,85 (δοκιμασία log-rank: $p=0,07362$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση 15% στον κίνδυνο θανάτου προς όφελος του exemestane. Μία στατιστικά σημαντική μείωση 23% στον κίνδυνο θανάτου (πηλίκιο κινδύνου για συνολική επιβίωση 0,77, δοκιμασία Wald chi square: $p=0,0069$) παρατηρήθηκε για το exemestane συγκριτικά με το tamoxifen, μετά την προσαρμογή σχετικά με τους προκαθορισμένους προγνωστικούς παραγόντες (δηλαδή κατάσταση οιστρογονικών υποδοχέων, κατάσταση λεμφαδένων, προηγούμενη χημειοθεραπεία, χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και χρήση διφωσφονικών).

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας (Πληθυσμός

με πρόθεση για θεραπεία -ITT) καθώς και για τις ασθενείς με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς:

Καταληκτικό σημείο Πληθυσμός	Exemestane Περιστατικά /N (%)	Tamoxifen Περιστατικά /N (%)	Πηλίκo 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 Aromasin μετά από 2-3 χρόνια θεραπείας με tamoxifen, 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 Aromasin συγκριτικά με tamoxifen (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 Aromasin, συγκριτικά με την όχι αξιοσημείωτη μεταβολή στις ασθενείς που έλαβαν tamoxifen.

Η πάχυνση του ενδομητρίου, η οποία αναφέρθηκε στην αρχή της μελέτης, επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα ($< 5 \text{ mm}$) στο 54% των ασθενών που έλαβαν Aromasin.

Θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού

Στην τυχαίοποιημένη από επιτροπή αξιολογηθείσα ελεγχόμενη μελέτη που διεξάχθηκε, το Aromasin 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 Aromasin, το exemestane 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 του exemestane, 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. Το exemestane και οι μεταβολίτες του δεν δεσμεύονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το exemestane δεν συσσωρεύεται με μη αναμενόμενο τρόπο μετά από επανειλημμένη χορήγηση.

Μεταβολισμός και αποβολή:

Το exemestane μεταβολίζεται με οξείδωση της ομάδας του μεθυλενίου στη θέση 6 μέσω του ισοενζύμου CYP 3A4 και/ή αναγωγής της 17-κετο-ομάδας από αλδοκετοαναγωγή, που ακολουθείται από σύζευξη. Η κάθαρση του exemestane 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 exemestane

απεβλήθηκαν εντός μιας εβδομάδας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία: Καμία σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της συστηματικής έκθεσης του Aromasin και της ηλικίας των ατόμων.

Νεφρική Ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($CL_{cr} < 30$ mL/λεπτό) η συστηματική έκθεση στο exemestane βρέθηκε να είναι περίπου διπλάσια από εκείνη σε υγιείς εθελοντές. Λόγω της ασφάλειας του exemestane δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης.

Ηπατική Ανεπάρκεια:

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η έκθεση στο exemestane ήταν 2 - 3 φορές υψηλότερη σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Λόγω της ασφάλειας του exemestane, 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 του exemestane, 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.

Μεταλλαξιγόνο δράση: Το exemestane δεν ήταν γονοτοξικό σε βακτηρίδια (δοκιμασία Ames), σε κύτταρα V79 από κινεζικό κρηκίτιο (chinese hamster), σε ηπατοκύτταρα αρουραίου ή στη δοκιμασία μικροπυρήνα ποντικού. Παρόλο που το exemestane ήταν χρωμοσωματοθραυστικό σε λεμφοκύτταρα *in vitro*, δεν ήταν χρωμοσωματοθραυστικό σε δύο μελέτες *in vivo*.

Τοξικότητα αναπαραγωγής: Το exemestane ήταν εμβρυοτοξικό 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 exemestane.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου: Silica, colloidal hydrated, Crospovidone, Hypromellose, Magnesium stearate, Mannitol, Microcrystalline cellulose, Sodium starch glycollate (type A), Polysorbate.

Επικάλυψη: Hypromellose, Polyvinylalcohol, Simethicone, Macrogol, Sucrose, Magnesium carbonate, light, Titanium dioxide (E171), Methyl-parahydroxybenzoate (E218), Cetyl esters wax, Talc, Carnauba wax.

Μελάνι εκτύπωσης: Ethyl alcohol, Shellac, Iron oxides black (E172), titanium oxide (E171).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

15, 20, 30, 90, 100 και 120 δισκία σε συσκευασίες blister (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Καμία ιδιαίτερη οδηγία.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E.
Μεσογείων 243, 154 51 Νέο Ψυχικό
Τηλ: +30 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14189/08/01-09-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10-12-99
01-09-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2009