

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aromasin 25 mg επικαλυμμένα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: εξεμεστάνη

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 25 mg εξεμεστάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 30,2 mg σακχαρόζης και 0,003 mg παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (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 (ΠΚΜ) και θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, σαν διαδοχική θεραπεία μετά από τουλάχιστον 2-3 έτη αρχικής συμπληρωματικής αγωγής με ταμοξιφαίνη.

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

Δοσολογία

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 ταμοξιφαίνη 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. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δε συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και σε έγκυες ή γυναίκες κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένα).

Το Aromasin είναι ένας ισχυρός παράγοντας ελάττωσης των οιστρογόνων και έχει παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση του μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD - Bone Mineral Density) και ένα αυξημένο ποσοστό καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1). Με την έναρξη της συμπληρωματικής θεραπείας με Aromasin, γυναίκες με οστεοπόρωση ή με κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης θα πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση οστικής πυκνότητας αναφοράς, σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και πρακτική. Ασθενείς με προχωρημένη νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση της οστικής τους πυκνότητας εξατομικευμένα. Αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αποδεικνύουν τα αποτελέσματα της θεραπείας για την απώλεια της οστικής πυκνότητας λόγω του Aromasin, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Aromasin θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και σε ασθενείς που εμφανίζουν κίνδυνο θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία ή προφύλαξη για την οστεοπόρωση.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με τον αναστολέα της αρωματάσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η εξέταση ρουτίνας των επιπέδων της 25 υδροξυ βιταμίνης D, λόγω της αυξημένης επίπτωσης ανεπάρκειας σοβαρού βαθμού σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού.

Γυναίκες με ανεπάρκεια Βιταμίνης D θα πρέπει να λάβουν συμπληρώματα με Βιταμίνη D.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Από δεδομένα *in vitro* προκύπτει ότι το φάρμακο μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 CYP3A4 και από αλδοκετοαναγωγάσες (βλ. παράγραφο 5.2) και δεν αναστέλλει κανένα από τα κύρια ισοένζυμα CYP. Σε μία κλινική φαρμακοκινητική μελέτη, η ειδική αναστολή του CYP3A4 από κετοконаζόλη 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 C_{max} κατά 41%. Δεδομένου ότι η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει αξιολογηθεί, η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων 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 φαρμακευτικά προϊόντα 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 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στο Aromasin. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, το Aromasin αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η εξεμεστάνη απεκκρίνεται 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 (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η εξεμεστάνη έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Έχει αναφερθεί νωθρότητα, υπνηλία, εξασθένιση και ζάλη με τη χρήση εξεμεστάνης. 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 μηχανών 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 25 mg/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 ταμοξιφαίνη. 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 από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Πολύ συχνές	Λευκοπενία(**)
Συχνές	Θρομβοπενία(**)
Μη γνωστές	Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος(**)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
------------	----------------

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Συχνές	Ανορεξία
--------	----------

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Πολύ συχνές	Κατάθλιψη, αϋπνία
-------------	-------------------

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
Συχνές	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, παραισθησία
Σπάνιες	Υπνηλία

Αγγειακές διαταραχές:

Πολύ συχνές	Εξάψεις
-------------	---------

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος, ναυτία
Συχνές	Έμετος, διάρροια δυσκοιλιότητα, δυσπεψία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Σπάνιες	Ηπατίτιδα ^(†) , ηπατίτιδα χολοστατική ^(†)
---------	---

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές	Υπεριδρωσία
Συχνές	Αλωπεκία, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός
Σπάνιες	Οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση ^(†)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Πολύ συχνές	Μυοσκελετικός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις (*)
Συχνές	Κάταγμα, οστεοπόρωση

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές	Άλγος, κόπωση
Συχνές	Οίδημα περιφερικό, εξασθένιση

Παρακλινικές εξετάσεις:

Πολύ συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη
-------------	--

(*) Συμπεριλαμβάνονται: αρθραλγία και με μικρότερη συχνότητα άλγος άκρου, οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία και δυσκαμψία των αρθρώσεων.

(**) Έχουν αναφερθεί σπάνια θρομβοπενία και λευκοπενία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Περιστασιακή μείωση στον αριθμό των λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε περίπου στο 20% των ασθενών που λάμβαναν Aromasin, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα λεμφοπενία. 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. Οι επιδράσεις αυτές δεν παρατηρήθηκαν σε μελέτες ασθενών που λάμβαναν θεραπεία για πρώιμο καρκίνο του μαστού.

^(†) Η συχνότητα υπολογίστηκε βάσει του κανόνα 3/X.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών και νοσημάτων που αναφέρθηκαν στη μελέτη για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού Intergroup Exemestane Study (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	Εξεμεστάνη (N = 2249)	Ταμοξιφαίνη (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 ταμοξιφαίνη 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 ταμοξιφαίνη (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 ταμοξιφαίνη (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.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

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 2.000 και 4.000 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

Μηχανισμός δράσης

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, 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%.

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, 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 αλατοκορτικοειδή. Παρατηρήθηκε μη δοσοεξαρτώμενη 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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συμπληρωματική θεραπεία για πρόιμο καρκίνο του μαστού

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (IES), η οποία διεξήχθη σε 4.724 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 ταμοξιφαίνη για διάστημα από 2 έως 3 έτη, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν Aromasin από 3 έως 2 έτη αντιστοίχως (25 mg/ημέρα) ή ταμοξιφαίνη (20 ή 30 mg/ημέρα) μέχρι την ολοκλήρωση του συνόλου των 5 ετών ορμονικής θεραπείας.

IES 52-μήνες διάστημα διάμεσης παρακολούθησης

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 ταμοξιφαίνη σχετίστηκε με κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση (Disease-Free Survival - DFS) συγκριτικά με τη συνέχιση της αγωγής με ταμοξιφαίνη. 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 την ταμοξιφαίνη (πηλίκo κινδύνου 0,76, $p=0,00015$). Το όφελος της εξεμεστάνης σε σχέση με την ταμοξιφαίνη 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 (πηλίκo 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 την ταμοξιφαίνη (262 θάνατοι), με πηλίκo 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 (πηλίκo κινδύνου για συνολική επιβίωση 0,77, δοκιμασία Wald chi square: $p=0,0069$) παρατηρήθηκε για την εξεμεστάνη συγκριτικά με την ταμοξιφαίνη, μετά την προσαρμογή σχετικά με τους προκαθορισμένους προγνωστικούς παραγόντες (δηλαδή κατάσταση οιστρογονικών υποδοχέων, κατάσταση λεμφαδένων, προηγούμενη χημειοθεραπεία, χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και χρήση διφωσφονικών).

Κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας 52 μηνών σε όλους τους ασθενείς (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία) και σε ασθενείς με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς:

Καταληκτικό σημείο	Εξεμεστάνη	Ταμοξιφαίνη	Πηλίκo Κινδύνου	τιμή-p*
Πληθυσμός	Περιστατικά /N (%)	Περιστατικά /N (%)	(95% CI)	
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^b				
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^c				
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 θανάτου 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 μη γνωστούς 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 της IES υπομελέτης σχετικά με τα οστά έδειξαν ότι σε γυναίκες που έλαβαν Aromasin μετά από 2 έως 3 χρόνια θεραπείας με ταμοξιφαίνη, 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 ταμοξιφαίνη (4,5% και 3,3 % αντιστοίχως, $p = 0,038$).

Τα αποτελέσματα της IES 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 ταμοξιφαίνη. 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.

IES 87-μήνες διάστημα διάμεσης παρακολούθησης

Μετά από διάμεση διάρκεια της θεραπείας περίπου 30 μηνών και σε διάστημα διάμεσης παρακολούθησης για περίπου 87 μήνες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαδοχική θεραπεία με εξεμεστάνη μετά από 2 έως 3 χρόνια συμπληρωματικής αγωγής με ταμοξιφαίνη σχετίστηκε με κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση (Disease-Free Survival - DFS) συγκριτικά με τη συνέχιση της αγωγής με ταμοξιφαίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου υπό μελέτη, το Aromasin μείωσε τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 16% σε σύγκριση με τη ταμοξιφαίνη (πηλίκος κινδύνου 0,84, $p = 0,002$).

Συνολικά, το όφελος της εξεμεστάνης σε σχέση με τη ταμοξιφαίνη ως προς το DFS ήταν εμφανές ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων ή την προηγούμενη χημειοθεραπεία ή την ορμονική θεραπεία. Σε λίγες υποομάδες με μικρά μεγέθη δείγματος δε διατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα. Αυτές έδειξαν μία τάση προς όφελος της εξεμεστάνης σε ασθενείς με περισσότερα από 9 θετικούς λεμφαδένες ή με προηγούμενη χημειοθεραπεία CMF. Μία μη στατιστικά σημαντική τάση προς όφελος της ταμοξιφαίνης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μη γνωστή κατάσταση των λεμφαδένων, με άλλη προηγούμενη χημειοθεραπεία, καθώς και με μη γνωστή/ελλείπουσα κατάσταση προηγούμενης ορμονικής θεραπείας

Επιπρόσθετα, η εξεμεστάνη παρέτεινε επίσης σημαντικά την ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση (πηλίκος κινδύνου 0,82, $p = 0,00263$) και την ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση (πηλίκος κινδύνου 0,85, $p = 0,02425$).

Το Aromasin επίσης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού, παρ' όλο που η επίδραση δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης περιόδου υπό μελέτη (πηλίκo κινδύνου 0,74, $p = 0,12983$).

Σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης, παρατηρήθηκε για την εξεμεστώνη μία τάση για βελτιωμένη συνολική επιβίωση (373 θάνατοι) συγκριτικά με την ταμοξιφαίνη (420 θάνατοι), με πηλίκo κινδύνου 0,89 (δοκιμασία log-rank: $p = 0,08972$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση 11% στον κίνδυνο θανάτου προς όφελος της εξεμεστώνης. Μία στατιστικά σημαντική μείωση 18% στον κίνδυνο θανάτου (πηλίκo κινδύνου για συνολική επιβίωση 0,82, δοκιμασία Wald chi square: $p = 0,0082$) παρατηρήθηκε για την εξεμεστώνη συγκριτικά με την ταμοξιφαίνη στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, μετά την προσαρμογή για τους προκαθορισμένους προγνωστικούς παράγοντες (δηλαδή κατάσταση οιστρογονικών υποδοχέων, κατάσταση λεμφαδένων, προηγούμενη χημειοθεραπεία, χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και χρήση διφωσφονικών).

Στη συμπληρωματική ανάλυση για την υποομάδα των ασθενών με θετικούς ή μη γνωστούς οιστρογονικούς υποδοχείς, ο μη διορθωμένος λόγος κινδύνου για τη συνολική επιβίωση ήταν 0,86 (δοκιμασία log-rank: $p = 0,04262$), που αντιπροσωπεύει μία κλινικά και στατιστικά σημαντική μείωση 14% στον κίνδυνο θανάτου.

Τα αποτελέσματα μίας υπομελέτης σχετικά με τα οστά έδειξαν ότι η θεραπεία με εξεμεστώνη για 2 έως 3 χρόνια μετά από 3 έως 2 χρόνια θεραπείας με ταμοξιφαίνη, αύξησε την απώλεια οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μέση % αλλαγή από την έναρξη της θεραπείας της οστικής πυκνότητας (Bone Mineral Density – BMD) στους 36 μήνες: -3,37 [σπονδυλική στήλη], -2,96 [ολικό ισχίο] για την εξεμεστώνη και -1,29 [σπονδυλική στήλη], -2,02 [ολικό ισχίο], για την ταμοξιφαίνη). Ωστόσο, μέχρι το πέρας της περιόδου των 24 μηνών μετά τη θεραπεία υπήρξαν ελάχιστες διαφορές στην αλλαγή της BMD από την έναρξη της θεραπείας και για τις δύο ομάδες θεραπείας, με το σκέλος της ταμοξιφαίνης να έχει ελάχιστα μεγαλύτερες τελικές μειώσεις στη BMD σε όλα τα σημεία (μέση % αλλαγή από την έναρξη της θεραπείας της BMD στους 24 μήνες μετά τη θεραπεία: -2,17 [σπονδυλική στήλη], -3,06 [ολικό ισχίο] για την εξεμεστώνη και -3,44 [σπονδυλική στήλη], -4,15 [ολικό ισχίο], για την ταμοξιφαίνη).

Το σύνολο των καταγμάτων που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της περιόδου παρακολούθησης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της εξεμεστώνης συγκριτικά με την ομάδα της ταμοξιφαίνης (169 [7,3%] έναντι 122 [5,2%]; $p = 0,004$), αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των καταγμάτων που αναφέρθηκαν ως οστεοπορωτικά.

IES 119-μήνες διάστημα τελικής παρακολούθησης

Μετά από διάμεση διάρκεια της θεραπείας περίπου 30 μηνών και σε διάστημα διάμεσης παρακολούθησης για περίπου 119 μήνες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαδοχική θεραπεία με εξεμεστώνη μετά από 2 έως 3 χρόνια συμπληρωματικής αγωγής με ταμοξιφαίνη σχετίστηκε με κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση (Disease-Free Survival - DFS) συγκριτικά με τη συνέχιση της αγωγής με ταμοξιφαίνη. Η ανάλυση έδειξε ότι κατά τη διάρκεια της περιόδου υπό μελέτη η εξεμεστώνη μείωσε τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 14% σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (πηλίκo κινδύνου 0,86, $p = 0,00393$). Το όφελος της εξεμεστώνης σε σχέση με την ταμοξιφαίνη ως προς το DFS ήταν εμφανές ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων ή την προηγούμενη χημειοθεραπεία.

Η εξεμεστώνη παρέτεινε επίσης σημαντικά την ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση (πηλίκo κινδύνου 0,83, $p < 0,00152$) και την ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση (πηλίκo κινδύνου 0,86, $p = 0,02213$). Η εξεμεστώνη επίσης μείωσε τον κίνδυνο του ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού, παρ' όλο που η επίδραση δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική (πηλίκo κινδύνου 0,75, $p = 0,10707$).

Σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης, η συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά διαφορετική μεταξύ των δύο ομάδων με 467 θανάτους (19,9%) να σημειώνονται στην ομάδα της εξεμεστώνης και 510 θανάτους (21,5%) στην ομάδα της ταμοξιφαίνης (πηλίκo κινδύνου 0,91, $p = 0,15737$, δεν έχει διορθωθεί για πολλαπλές δοκιμασίες). Για την υποομάδα των ασθενών με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς ή άγνωστη κατάσταση, το μη διορθωμένο πηλίκo κινδύνου για τη συνολική επιβίωση ήταν 0,89 (δοκιμασία log-rank: $p = 0,07881$) στην ομάδα της εξεμεστώνης σε σχέση με την ομάδα της ταμοξιφαίνης.

Σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης, μια στατιστικά σημαντική μείωση 14% στον κίνδυνο θανάτου (πηλίκo κινδύνου για συνολική επιβίωση 0,86, δοκιμασία Wald chi square: $p = 0,0257$) παρατηρήθηκε για την εξεμεστώνη συγκριτικά με την ταμοξιφαίνη, μετά την προσαρμογή σχετικά με τους προκαθορισμένους προγνωστικούς παράγοντες (δηλαδή κατάσταση οιστρογονικών υποδοχέων, κατάσταση λεμφαδένων, προηγούμενη χημειοθεραπεία, χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και χρήση διφωσφονικών).

Μια χαμηλότερη επίπτωση για άλλους δεύτερους (εκτός του μαστού) πρωτοπαθείς καρκίνους παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εξεμεστώνη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με ταμοξιφαίνη (9,9% έναντι 12,4%).

Στην κύρια μελέτη, που είχε διάστημα διάμεσης παρακολούθησης 119 μήνες (0 - 163,94) σε όλους τους συμμετέχοντες και διάμεση διάρκεια θεραπείας με εξεμεστώνη 30 μήνες (0 - 40,41), η επίπτωση των καταγμάτων οστών αναφέρθηκε σε 169 (7,3%) ασθενείς στην ομάδα της εξεμεστώνης σε σύγκριση με 122 (5,2%) ασθενείς στην ομάδα της ταμοξιφαίνης ($p=0,004$).

Λεδομένα αποτελεσματικότητας από την IES σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού (ITT)

	Αρ. περιστατικών		Πηλίκo κινδύνου	
	Εξεμεστώνη	Ταμοξιφαίνη	Πηλίκo κινδύνου	τιμή-p
30 μήνες διάμεση διάρκεια θεραπείας και 34,5 μήνες διάστημα διάμεσης παρακολούθησης				
Ελεύθερη νόσου επιβίωση ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Ετερόπλευρος καρκίνος μαστού	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Συνολική επιβίωση ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
30 μήνες διάμεση διάρκεια θεραπείας και 52 μήνες διάστημα διάμεσης παρακολούθησης				
Ελεύθερη νόσου επιβίωση ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Ετερόπλευρος καρκίνος μαστού	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158

Δεδομένα αποτελεσματικότητας από την IES σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού (ITT)

	Αρ. περιστατικών		Πηλίκος κινδύνου	
	Εξεμεστώνη	Ταμοξιφαίνη	Πηλίκος κινδύνου	τιμή-p
Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Συνολική επιβίωση ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
30 μήνες διάμεση διάρκεια θεραπείας και 87 μήνες διάστημα διάμεσης παρακολούθησης				
Ελεύθερη νόσου επιβίωση ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Ετερόπλευρος καρκίνος μαστού	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Συνολική επιβίωση ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
30 μήνες διάμεση διάρκεια θεραπείας και 119 μήνες διάστημα διάμεσης παρακολούθησης				
Ελεύθερη νόσου επιβίωση ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Ετερόπλευρος καρκίνος μαστού	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Συνολική επιβίωση ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, IES = Intergroup Exemestane Study, ITT = με πρόθεση θεραπείας.

- Η ελεύθερη νόσου επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο συμβάν τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού, ή θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.
- Ελεύθερη καρκίνου μαστού επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο συμβάν τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού ή θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού.
- Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο συμβάν απομακρυσμένης υποτροπής, ή θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού.
- Συνολική επιβίωση ορίζεται ως το συμβάν θανάτου από οποιαδήποτε αιτία.

Θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού

Στην τυχαioποιημένη 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 (Time to Progression - TTP) και του χρόνου μέχρι την αποτυχία της θεραπείας (Time to Treatment Failure - 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 ταμοξιφαίνη είτε σαν συμπληρωματική θεραπεία ή σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για προχωρημένη νόσο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση των δισκίων Aromasin, η εξεμεστώνη 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 κατόπιν 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 20.000 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.

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 αλδοκετοαναγωγή, 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 εξεμεστάνης απεβλήθηκαν εντός μιας εβδομάδας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/λεπτό}$) 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 δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, 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.

Μεταλλαξιόγόνος δράση

Η εξεμεστώνη δεν ήταν γονοτοξική σε βακτηρίδια (δοκιμασία Ames), σε κύτταρα V79 από κινεζικό χάμστερ (chinese hamster), σε ηπατοκύτταρα αρουραίου ή στη δοκιμασία μικροπυρήνα ποντικού. Παρόλο που η εξεμεστώνη ήταν χρωμοσωματοθραυστική σε λεμφοκύτταρα *in vitro*, δεν ήταν χρωμοσωματοθραυστική σε δύο μελέτες *in vivo*.

Τοξικότητα αναπαραγωγής

Η εξεμεστώνη ήταν εμβρυοτοξική σε αρουραίους και σε κουνέλια σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης όμοια με εκείνα που παρατηρούνται στον άνθρωπο με 25 mg/ημέρα. 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/ημέρα). 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/ημέρα). 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 εξεμεστώνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου: Ένυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, Κροσποβιδόνη, Υπρομελλόζη, Μαγνήσιο στεατικό, Μαννιτόλη, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α), Πολυσορβικό

Σακχαρική επικάλυψη: Υπρομελλόζη, Πολυβινυλαλκοόλη, Σιμεθικόνη, Πολυαιθυλενογλυκόλη, Σακχαρόζη, Μαγνήσιο ανθρακικό, ελαφρό, Τιτανίου διοξείδιο (E171), Παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E218), Κητυλικών εστέρων κηρός, Τάλκης, Κηρός καρναούβης

Μελάνι εκτύπωσης: Αιθυλική αλκοόλη, Κόμμεα λάκκας, Σιδήρου οξείδια (E172), Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Μεσογείων 243, 154 51 Νέο Ψυχικό,
Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: +30 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14189/08/1-9-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Δεκεμβρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 01 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2022