

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aromasin 25 mg comprimidos revestidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: exemestano.

Cada comprimido revestido contém 25 mg de exemestano.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 30,2 mg de sacarose e 0,003 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

Comprimidos revestidos redondos, biconvexos, esbranquiçados e com marcação 7663 numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aromasin está indicado no tratamento adjuvante de mulheres pós-menopáusicas, que apresentem carcinoma da mama precoce (CMP) invasivo com recetores de estrogénio positivos, após um período de 2 a 3 anos de terapêutica adjuvante inicial com tamoxifeno.

O Aromasin está indicado para o tratamento do carcinoma da mama avançado em mulheres na pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença tenha evoluído após terapêutica com antiestrogénios. Não se demonstrou eficácia em doentes com recetores de estrogénio negativos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doentes adultos e idosos

A dose recomendada de Aromasin é de um comprimido de 25 mg, uma vez por dia, de preferência após uma refeição.

Nas doentes com carcinoma da mama precoce, o tratamento com Aromasin deve continuar até perfazer 5 anos de terapêutica hormonal adjuvante sequencial (tamoxifeno seguido de Aromasin), ou terminar mais cedo se houver recidiva tumoral.

Nas doentes com carcinoma da mama avançado, o tratamento com Aromasin deve continuar até se tornar evidente a progressão do tumor.

Não são necessários ajustes de dose para doentes com insuficiência renal ou hepática (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não se recomenda a administração a crianças.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em mulheres na pré-menopausa, grávidas ou que amamentam.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O Aromasin não deve ser administrado a mulheres que se encontrem em situação endócrina de pré-menopausa. Assim, sempre que clinicamente apropriado, deve confirmar-se o estado de pós-menopausa, por avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol.

O Aromasin deve ser administrado com precaução a doentes com insuficiência hepática ou renal.

Os comprimidos de Aromasin contêm sacarose, pelo que não deverão ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou com insuficiência em sacarase-isomaltase.

Os comprimidos de Aromasin contêm para-hidroxibenzoato de metilo, excipiente que pode provocar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

O Aromasin é um agente potente na diminuição dos níveis de estrogénios, tendo-se observado uma redução da densidade mineral óssea (DMO) e um aumento da taxa de fraturas, após a sua administração (ver secção 5.1). No início do tratamento adjuvante com Aromasin, as mulheres com osteoporose ou em risco de virem a sofrer de osteoporose, devem ser avaliadas para estabelecer um valor de base da saúde mineral óssea, seguindo as orientações e práticas clínicas atuais. A avaliação da densidade óssea em doentes com doença avançada deve ser decidida caso a caso. Apesar de não existirem dados adequados que permitam aferir os efeitos da terapêutica em relação à perda de densidade mineral óssea causada por Aromasin, as doentes tratadas com Aromasin devem ser cuidadosamente monitorizadas e o tratamento, ou profilaxia, da osteoporose deve ser iniciado nas doentes em risco.

Deve considerar-se uma avaliação de rotina dos níveis da 25-hidroxi vitamina D antes de iniciar o tratamento com inibidores da aromatase, devido à prevalência elevada de carência grave em mulheres com carcinoma da mama precoce. As mulheres com carência de vitamina D devem receber suplementos de vitamina D.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados obtidos *in vitro* demonstraram que o fármaco é metabolizado através do citocromo P450 CYP3A4 e aldocetoreductases (ver secção 5.2), e não inibe nenhuma das principais isoenzimas do CYP. Num estudo clínico de farmacocinética, a inibição específica do CYP 3A4 pelo cetoconazol demonstrou não existirem efeitos significativos na farmacocinética do exemestano.

Num estudo de interação com rifampicina, um potente indutor do CYP450, na dose de 600 mg por dia, e com uma dose única de 25 mg de exemestano, a AUC do exemestano diminuiu 54% e a C_{max} diminuiu 41%. Uma vez que não se avaliou a importância clínica desta interação, a administração concomitante de medicamentos que se saiba serem indutores da CYP3A4, tais como rifampicina, anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína e carbamazepina) e produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* (hipericão ou Erva de S. João), podem reduzir a eficácia do Aromasin.

O Aromasin deve ser utilizado com precaução com medicamentos metabolizados pelo CYP3A4 e que tenham uma estreita margem terapêutica. Não há experiência clínica em relação ao uso concomitante de Aromasin com outros medicamentos anticancerígenos.

O Aromasin não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contenham estrogénios, uma vez que estes iriam contrariar a sua ação farmacológica.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a exposição ao Aromasin durante a gravidez. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Assim, o Aromasin está contraindicado em mulheres grávidas.

Amamentação

Desconhece-se se o Aromasin é excretado no leite humano. Aromasin não deve ser administrado a mulheres que amamentam.

Mulheres em perimenopausa ou com potencial para engravidar

O médico deverá aconselhar as mulheres com potencial para engravidar, incluindo as que estão em perimenopausa ou que recentemente entraram em menopausa, a utilizar um método contraceptivo adequado, até que a menopausa esteja totalmente estabelecida (ver secções 4.3 e 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O exemestano tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Registaram-se casos de sonolência, astenia e tonturas com a administração do exemestano. As doentes devem ser alertadas que, caso estes efeitos ocorram, as suas capacidades físicas e/ou mentais para conduzir ou utilizar máquinas podem ficar comprometidas.

4.8 Efeitos indesejáveis

De um modo geral, o Aromasin foi bem tolerado em todos os ensaios clínicos conduzidos com Aromasin na dose padrão de 25 mg/dia, e os efeitos indesejáveis foram normalmente ligeiros a moderados.

A taxa de abandono devido a acontecimentos adversos foi de 7,4% em doentes com carcinoma da mama precoce em terapêutica adjuvante com Aromasin após terapêutica adjuvante inicial com tamoxifeno. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram afrontamentos (22%), artralgia (18%) e fadiga (16%).

A taxa de abandono devido a acontecimentos adversos foi de 2,8% para a população global de doentes com carcinoma da mama avançado. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram afrontamentos (14%) e náuseas (12%).

A maioria das reações adversas pode ser atribuída às consequências farmacológicas normais da privação de estrogénios (por exemplo, afrontamentos).

As reações adversas notificadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização são listadas abaixo, por sistema de classe de órgãos e frequência.

As frequências estão definidas da seguinte forma: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Muito frequentes: Leucopenia (**)

Frequentes: Trombocitopenia (**)

Desconhecido: Número de linfócitos diminuído (**)

Doenças do sistema imunitário:

Pouco frequentes: Hipersensibilidade

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: Anorexia

Perturbações do foro psiquiátrico:

Muito frequentes: Depressão, insónia

Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: Cefaleias, tonturas

Frequentes: Síndrome do canal cárpico, parestesia

Raros: Sonolência

Vasculopatias:

Muito frequentes: Afrontamentos

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: Dor abdominal, náuseas

Frequentes: Vômitos, diarreia, obstipação, dispepsia

Afeções hepáticas:

Muito frequentes: Enzima hepática aumentada, bilirrubinemia aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada

Raros: Hepatite (†), hepatite colestática (†)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Muito frequentes: Sudorese aumentada

Frequentes: Alopecia, erupção cutânea, urticária, prurido

Raros: Pustulose exantematosa generalizada aguda (†)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito frequentes: Dores articulares e musculoesqueléticas (*)

Frequentes: Fraturas, osteoporose

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: Dor, fadiga

Frequentes: Edema periférico, astenia

(*) Inclui: artralgia e, menos frequentemente, dor nas extremidades, osteoartrite, dorsalgia, artrite, mialgia e rigidez articular.

(**) Nas doentes com carcinoma da mama avançado, foram notificadas, raramente, trombocitopenia e leucopenia. Uma diminuição ocasional dos linfócitos foi observada em aproximadamente 20% das doentes a receber Aromasin, sobretudo em doentes com linfopenia pré-existente; no entanto, os valores linfocitários médios nestas doentes não se alteraram significativamente ao longo do tempo e não se observou qualquer aumento correspondente de infeções virais. Estes efeitos não foram observados em doentes tratadas em estudos sobre o carcinoma da mama precoce.

(†) Frequência calculada de acordo com a regra 3/X.

A tabela seguinte apresenta a frequência dos acontecimentos adversos pré-especificados e de doenças ocorridas durante o estudo no carcinoma da mama precoce Intergroup Exemestane Study (IES), independentemente da causalidade, registados em doentes a fazerem a terapêutica do ensaio e até 30 dias após o seu término.

Acontecimentos adversos e doenças	Exemestano (N = 2249)	Tamoxifeno (N=2279)
Afrontamentos	491 (21,8%)	457 (20,1%)

Fadiga	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Cefaleias	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insónia	290 (12,9 %)	204 (9,0%)
Sudorese aumentada	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginecológicos	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Tonturas	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Náuseas	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporose	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Hemorragia vaginal	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Outros carcinomas primários	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vómitos	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Perturbações visuais	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolismo	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fraturas osteoporóticas	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Enfarte do miocárdio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

No estudo IES a frequência de acontecimentos isquémicos cardíacos nos braços de tratamento com exemestano e tamoxifeno foi de 4,5% versus 4,2% respetivamente. Não foi observada diferença significativa em nenhum acontecimento cardiovascular particular, incluindo hipertensão (9,9% versus 8,4%), enfarte do miocárdio (0,6% versus 0,2%) e insuficiência cardíaca (1,1% versus 0,7%).

No estudo IES, o exemestano foi associado a uma maior incidência de hipercolesterolemia comparativamente ao tamoxifeno (3,7% vs 2,1%).

Num estudo separado, aleatorizado, com dupla ocultação em mulheres pós-menopausadas de baixo risco, com cancro da mama em estadió inicial, tratadas com exemestano (N = 73) ou placebo (N =73) durante 24 meses, o exemestano foi associado a uma redução média de 7-9% no colesterol HDL plasmático, versus 1% de aumento com o placebo. Verificou-se também uma redução de 5-6% na apolipoproteína A1 no grupo do exemestano versus 0-2% para o grupo placebo. O efeito nos outros parâmetros lipídicos analisados (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína-B e lipoproteína-a) foi muito semelhante nos dois grupos de tratamento. O significado clínico destes resultados não é claro.

No estudo IES, foi observada úlcera gástrica com uma frequência superior no braço de tratamento com exemestano quando comparado com o tamoxifeno (0,7% versus <0,1%). A maioria dos doentes com úlcera gástrica em tratamento com exemestano receberam concomitantemente tratamento com agentes anti-inflamatórios não esteroides e/ou apresentavam história prévia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos foram administradas doses únicas de Aromasin até 800 mg a voluntárias saudáveis do sexo feminino e até 600 mg por dia em mulheres na pós-menopausa com cancro da mama avançado; estas doses foram bem toleradas. Desconhece-se o valor da dose única de Aromasin que possa pôr em risco a vida humana. Observaram-se efeitos letais em ratos e cães, com a administração de doses únicas orais equivalentes respetivamente a 2000 e 4000 vezes a dose humana recomendada, numa base de mg/m². Não existe um antídoto específico para a sobredosagem e o tratamento deve ser sintomático. Recomendam-se cuidados básicos de suporte, incluindo a monitorização frequente dos sinais vitais e a observação cuidadosa da doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.2.2.3. – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Inibidores da aromatase.

Código ATC: L02BG06.

Mecanismo de ação

O exemestano é um inibidor esteroide irreversível da aromatase, relacionado estruturalmente com o substrato natural androstenediona. Nas mulheres na pós-menopausa, os estrogénios são produzidos em primeiro lugar a partir da conversão dos androgénios em estrogénios, através da ação da enzima aromatase, nos tecidos periféricos. A privação dos estrogénios através da inibição da aromatase é um tratamento eficaz e seletivo do cancro da mama dependente de hormonas, em mulheres na pós-menopausa. Nas mulheres na pós-menopausa, o Aromasin por via oral baixou significativamente as concentrações séricas de estrogénios, a partir de doses de 5 mg, atingindo-se uma supressão máxima (>90%) com uma dose de 10-25 mg. Nas doentes na pós-menopausa com cancro da mama tratadas com doses diárias de 25 mg, o processo de aromatização em todo o organismo diminuiu cerca de 98%.

O exemestano não possui qualquer atividade progestagénica ou estrogénica. Observou-se uma ligeira atividade androgénica, sobretudo com doses elevadas, possivelmente devido ao derivado 17-hidro. Em ensaios com doses múltiplas diárias, o Aromasin não provocou efeitos detetáveis na biosíntese suprarrenal do cortisol ou da aldosterona, determinada antes ou após o teste de provocação com ACTH, demonstrando assim a sua seletividade em relação a outras enzimas envolvidas na via de síntese esteroidogénica.

Deste modo não são necessárias reposições de glucocorticoides ou mineralocorticóides. Observou-se um ligeiro aumento não dependente da dose nos níveis séricos de LH e FSH, mesmo com doses baixas: este efeito é, contudo, esperado nesta classe farmacológica e é provavelmente o resultado do “feedback” ao nível da hipófise, devido à redução da concentração de estrogénios, que também estimulam a secreção de gonadotropinas hipofisárias em mulheres na pós-menopausa.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento adjuvante do carcinoma da mama precoce

Num ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado em dupla ocultação (IES), conduzido em 4724 mulheres pós-menopáusicas com recetores de estrogénio positivos ou carcinoma da mama primário desconhecido, as doentes que se mantiveram livres da doença após a terapêutica adjuvante com tamoxifeno durante 2 a 3 anos foram aleatorizadas por forma a serem tratadas com Aromasin durante 3 ou 2 anos (25 mg/dia) ou continuarem a ser tratadas com tamoxifeno (20 ou 30 mg/dia), até completarem um período total de 5 anos sob terapêutica hormonal.

Seguimento mediano de 52 meses no IES

Após uma duração mediana de tratamento de cerca de 30 meses e de um seguimento mediano de cerca de 52 meses, os resultados demonstraram que o tratamento sequencial com Aromasin após 2 a 3 anos de terapêutica adjuvante com tamoxifeno estava associado a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa da sobrevivência livre de doença, comparativamente com as doentes que continuaram o tratamento com tamoxifeno. A análise dos dados demonstrou que, no período de estudo observado, o

Aromasin reduziu o risco de recorrência do carcinoma da mama em 24%, comparativamente com o tamoxifeno (taxa de risco de 0,76; p=0,00015). O efeito benéfico do exemestano sobre o tamoxifeno no que respeita à sobrevivência livre de doença foi independente do envolvimento ganglionar ou de quimioterapia anterior.

O Aromasin também reduziu significativamente o risco de aparecimento de carcinoma da mama contralateral (taxa de risco=0,57; p=0,04158).

Na população total do estudo foi observada uma tendência de melhoria da sobrevivência global com exemestano (222 mortes) comparativamente ao tamoxifeno (262 mortes) com uma taxa de risco 0,85 (teste log-rank: p=0,07362), representando uma redução de 15% no risco de morte, favorável ao exemestano. Foi observada para o exemestano uma redução estatisticamente significativa de 23% no risco de morte (taxa de risco de sobrevivência global de 0,77; teste de qui-quadrado de Wald: p=0,0069) comparativamente ao tamoxifeno quando ajustado para os fatores de prognóstico pré-determinados (isto é, estadio ER, envolvimento ganglionar, quimioterapia prévia, uso de Terapêutica Hormonal de Substituição e utilização de bifosfonatos).

Principais resultados de eficácia aos 52 meses obtidos a partir do conjunto total de doentes (“população com intenção de tratar”) e das doentes com recetores de estrogénio positivos

Endpoint População	Exemestano Acontecimentos/N (%)	Tamoxifeno Acontecimentos/N (%)	Taxa de Risco (IC 95%)	Valor de p*
Sobrevivência livre de doença^a Todas as doentes Doentes RE+	354 / 2352 (15,1%) 289 / 2023 (14,3%)	453 / 2372 (19,1%) 370 / 2021 (18,3%)	0,76 (0,67-0,88) 0,75 (0,65-0,88)	0,00015 0,00030
Carcinoma da mama contralateral Todas as doentes Doentes RE+	20 / 2352 (0,9%) 18 / 2023 (0,9%)	35 / 2372 (1,5%) 33 / 2021 (1,6%)	0,57 (0,33-0,99) 0,54 (0,30-0,95)	0,04158 0,03048
Sobrevivência livre de carcinoma da mama^b Todas as doentes Doentes RE+	289 / 2352 (12,3%) 232 / 2023 (11,5%)	373 / 2372 (15,7%) 305 / 2021 (15,1%)	0,76 (0,65-0,89) 0,73 (0,62-0,87)	0,00041 0,00038
Sobrevivência livre de recorrência à distância^c Todas as doentes Doentes RE+	248 / 2352 (10,5%) 194 / 2023 (9,6%)	297 / 2372 (12,5%) 242 / 2021 (12,0%)	0,83 (0,70-0,98) 0,78 (0,65-0,95)	0,02621 0,01123
Sobrevivência global^d Todas as doentes Doentes RE+	222 / 2352 (9,4%) 178 / 2023 (8,8%)	262 / 2372 (11,0%) 211 / 2021 (10,4%)	0,85 (0,71-1,02) 0,84 (0,68-1,02)	0,07362 0,07569

* Teste log-rank; doentes RE+ = doentes com recetores de estrogénio positivos;

a O intervalo livre de doença é definido como a primeira ocorrência de uma recorrência local ou à distância, de carcinoma da mama contralateral, ou morte por qualquer causa.

b Sobrevivência livre de cancro da mama é definida como a primeira ocorrência de uma recorrência local ou à distância, carcinoma da mama contralateral ou morte por carcinoma da mama.

c Sobrevivência livre de recorrência à distância é definido como a primeira ocorrência de recorrência à distância ou morte por carcinoma da mama.

d Sobrevivência global é definida como a ocorrência de morte por qualquer causa.

Numa análise adicional para o subgrupo dos doentes com recetor de estrogénios positivos ou desconhecidos, a taxa de risco não ajustado de sobrevivência global foi de 0,83 (teste log rank: $p=0,04250$), representando uma redução clínica e estatisticamente significativa de 17% no risco de morte.

Os resultados do subestudo IES sobre os efeitos no osso demonstraram que as mulheres tratadas com Aromasin, após 2 a 3 anos de tratamento com tamoxifeno, sofreram uma redução moderada da densidade mineral óssea. No estudo global de tratamento, a incidência emergente de fraturas durante os 30 meses do período de tratamento foi superior em doentes tratadas com Aromasin comparativamente com o grupo tratado com tamoxifeno (4,5% e 3,3%, respetivamente, $p=0,038$).

Os resultados do subestudo IES sobre os efeitos no endométrio indicam que, após 2 anos de tratamento, houve uma diminuição mediana de 33% na espessura do endométrio no grupo de doentes tratadas com Aromasin, comparativamente com uma alteração não perceptível no grupo de doentes tratadas com tamoxifeno. O espessamento do endométrio, registado no início do tratamento, reverteu para valores normais ($<5\text{mm}$) em 54% das doentes tratadas com Aromasin.

Seguimento mediano de 87 meses no IES

Após uma duração mediana de tratamento de cerca de 30 meses e de um seguimento mediano de 87 meses, os resultados demonstraram que o tratamento sequencial com exemestano após 2 a 3 anos de terapêutica adjuvante com tamoxifeno estava associado a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na sobrevivência livre de doença, comparativamente com as doentes que continuaram o tratamento com tamoxifeno. A análise dos dados demonstrou que, no período de estudo observado, o Aromasin reduziu o risco de recorrência do carcinoma da mama em 16%, comparativamente com o tamoxifeno (taxa de risco de 0,84; $p=0,002$).

De um modo global, o efeito benéfico do exemestano sobre o tamoxifeno no que respeita à sobrevivência livre de doença foi independente do envolvimento ganglionar, de quimioterapia ou terapêutica hormonal anteriores. A diferença estatística não se verificou em alguns subgrupos, em amostras de dimensão reduzida. Estes demonstraram uma tendência favorável ao exemestano, em doentes com mais de 9 gânglios positivos, ou quimioterapia CMF anterior. Em doentes com a situação ganglionar desconhecida, quimioterapia anterior, assim como terapêutica hormonal anterior desconhecida, observou-se uma tendência não estatisticamente significativa favorável ao tamoxifeno.

Adicionalmente, o exemestano também prolongou significativamente a sobrevivência livre de carcinoma da mama (taxa de risco=0,82; $p=0,00263$) e sobrevivência livre de recorrência à distância (taxa de risco=0,85; $p=0,02425$).

O Aromasin também reduziu o risco de carcinoma da mama contralateral, embora o efeito já não tenha sido estatisticamente significativo neste período do estudo observado (taxa de risco=0,74; $p=0,12983$). Na população total do estudo foi observada uma tendência de melhoria da sobrevivência global com exemestano (373 mortes) comparativamente ao tamoxifeno (420 mortes) com uma taxa de risco de 0,89 (teste log-rank: $p=0,08972$), representando uma redução de 11% no risco de morte favorável ao exemestano. Quando ajustado para os fatores de prognóstico pré-determinados (isto é, estadio ER, envolvimento ganglionar, quimioterapia prévia, uso de Terapêutica Hormonal de Substituição e utilização de bifosfonatos), foi observada uma redução estatisticamente significativa de 18% no risco de morte para o exemestano (taxa de risco de sobrevivência global de 0,82; teste de qui-quadrado de Wald: $p=0,0082$) comparativamente ao tamoxifeno na população global do estudo.

Na análise adicional para o subgrupo dos doentes com recetor de estrogénios positivo ou desconhecido, a taxa de risco não ajustado de sobrevivência global foi de 0,86 (teste log rank: $p=0,04262$), representando uma redução clínica e estatisticamente significativa de 14% no risco de morte.

Os resultados de um subestudo sobre os efeitos no osso, demonstraram que o tratamento com exemestano durante 2 a 3 anos, após 3 a 2 anos de tratamento com tamoxifeno, provocou um aumento

na perda de densidade óssea durante o tratamento (alteração % média desde o valor de base para a densidade mineral óssea aos 36 meses: -3,37 [coluna], -2,96 [anca total], para o exemestano, e -1,29 [coluna], -2,02 [anca total], para o tamoxifeno). No entanto, no final do período de 24 meses após o tratamento existiam diferenças mínimas na alteração da densidade mineral óssea, desde os valores de base, em ambos os grupos de tratamento, sendo que o braço do tamoxifeno apresentou uma redução final ligeiramente superior na densidade mineral óssea em todas as localizações (alteração % média desde o valor de base para a densidade mineral óssea aos 24 meses após tratamento -2,17 [coluna], -3,06 [anca total], para o exemestano, e -3,44 [coluna], -4,15 [anca total], para o tamoxifeno).

O total das fraturas notificadas durante o tratamento e no período de seguimento foi significativamente superior no grupo do exemestano comparativamente ao do tamoxifeno (169 [7,3%] versus 122 [5,2%]; $p=0,004$), mas não foi observada nenhuma diferença no número de fraturas notificadas como osteoporóticas.

Seguimento final de 119 meses no IES

Após uma duração mediana de tratamento de cerca de 30 meses e de um seguimento mediano de cerca de 119 meses, os resultados demonstraram que o tratamento sequencial com exemestano após 2 a 3 anos de terapêutica adjuvante com tamoxifeno estava associado a uma melhoria clínica e estatisticamente significativa na sobrevivência livre de doença, comparativamente com as doentes que continuaram o tratamento com tamoxifeno. A análise dos dados demonstrou que, no período de estudo observado, o exemestano reduziu o risco de recorrência do carcinoma da mama em 14%, comparativamente com o tamoxifeno (taxa de risco de 0,86; $p=0,00393$). O efeito benéfico do exemestano sobre o tamoxifeno no que respeita à sobrevivência livre de doença foi independente do envolvimento ganglionar ou quimioterapia anterior.

Adicionalmente, o exemestano também prolongou significativamente a sobrevivência livre de carcinoma da mama (taxa de risco=0,83; $p<0,00152$) e a sobrevivência livre de recorrência à distância (taxa de risco=0,86; $p=0,02213$). O exemestano também reduziu o risco de carcinoma da mama contralateral, embora o efeito já não tenha sido estatisticamente significativo (taxa de risco=0,75; $p=0,10707$).

Na população total do estudo, a sobrevivência global não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos com 467 mortes (19,9%) ocorridas no grupo do exemestano e 510 mortes (21,5%) no grupo do tamoxifeno (taxa de risco=0,91; $p=0,15737$, não ajustado para testes múltiplos). Para o subgrupo das doentes com recetores de estrogénios positivos ou desconhecidos, a taxa de risco não ajustado de sobrevivência global foi de 0,89 (teste log rank: $p=0,07881$) no grupo do exemestano relativamente ao grupo do tamoxifeno.

Na população total do estudo foi observada uma redução estatisticamente significativa de 14% no risco de morte (taxa de risco para a sobrevivência global de 0,86; teste de qui-quadrado de Wald: $p=0,0257$) com exemestano comparativamente ao tamoxifeno quando ajustado para os fatores de prognóstico pré-determinados (isto é, estadio ER, envolvimento ganglionar, quimioterapia prévia, uso de Terapêutica Hormonal de Substituição e utilização de bifosfonatos).

Foi observada uma incidência inferior de outros segundos cancros primários (não mamários) em doentes tratadas com exemestano comparativamente às doentes tratadas apenas com tamoxifeno (9,9% versus 12,4%).

No estudo principal, que teve um seguimento mediano de 119 meses (0 - 163,94) em todas as doentes e uma duração mediana de tratamento com exemestano de 30 meses (0 - 40,41), foi comunicada incidência de fraturas ósseas em 169 (7,3%) doentes do grupo do exemestano comparativamente a 122 (5,2%) doentes no grupo do tamoxifeno ($p=0,004$).

Resultados de eficácia do IES em mulheres pós-menopáusicas com carcinoma da mama precoce (ITT)

N.º de acontecimentos

Taxa de risco

	Exemestano	Tamoxifeno	Taxa de risco	Valor de p
Duração mediana de tratamento de 30 meses e seguimento mediano de 34,5 meses				
Sobrevivência livre de doença ^a	213	306	0,69 (IC 95%: 0,58-0,82)	0,00003
Sobrevivência livre de carcinoma da mama ^b	171	262	0,65 (IC 95%: 0,54-0,79)	<0,00001
Carcinoma da mama contralateral	8	25	0,32 (IC 95%: 0,15-0,72)	0,00340
Sobrevivência livre de recorrência à distância ^c	142	204	0,70 (IC 95%: 0,56-0,86)	0,00083
Sobrevivência global ^d	116	137	0,86 (IC 95%: 0,67-1,10)	0,22962
Duração mediana de tratamento de 30 meses e seguimento mediano de 52 meses				
Sobrevivência livre de doença ^a	354	453	0,77 (IC 95%: 0,67-0,88)	0,00015
Sobrevivência livre de carcinoma da mama ^b	289	373	0,76 (IC 95%: 0,65-0,89)	0,00041
Carcinoma da mama contralateral	20	35	0,57 (IC 95%: 0,33-0,99)	0,04158
Sobrevivência livre de recorrência à distância ^c	248	297	0,83 (IC 95%: 0,70-0,98)	0,02621
Sobrevivência global ^d	222	262	0,85 (IC 95%: 0,71-1,02)	0,07362
Duração mediana de tratamento de 30 meses e seguimento mediano de 87 meses				
Sobrevivência livre de doença ^a	552	641	0,84 (IC 95%: 0,75-0,94)	0,002
Sobrevivência livre de carcinoma da mama ^b	434	513	0,82 (IC 95%: 0,72-0,94)	0,00263
Carcinoma da mama contralateral	43	58	0,74 (IC 95%: 0,50-1,10)	0,12983
Sobrevivência livre de recorrência à distância ^c	353	409	0,85 (IC 95%: 0,74-0,98)	0,02425
Sobrevivência global ^d	373	420	0,89 (IC 95%: 0,77-1,02)	0,08972
Duração mediana de tratamento de 30 meses e seguimento mediano de 119 meses				
Sobrevivência livre de doença ^a	672	761	0,86 (IC 95%: 0,77-0,95)	0,00393
Sobrevivência livre de carcinoma da mama ^b	517	608	0,83 (IC 95%: 0,74-0,93)	0,00152
Carcinoma da mama contralateral	57	75	0,75 (IC 95%: 0,53-1,06)	0,10707
Sobrevivência livre de recorrência à distância ^c	411	472	0,86 (IC 95%: 0,75-0,98)	0,02213
Sobrevivência global ^d	467	510	0,91 (IC 95%: 0,81-1,04)	0,15737

IC = intervalo de confiança; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intenção de tratar.

a. O intervalo livre de doença é definido como a primeira ocorrência de uma recorrência local ou à distância, carcinoma da mama contralateral, ou morte por qualquer causa.

b. Sobrevivência livre de carcinoma da mama é definida como a primeira ocorrência de uma recorrência local ou à distância, carcinoma da mama contralateral ou morte por carcinoma da mama.

c. Sobrevivência livre de recorrência à distância é definida como a primeira ocorrência de recorrência à distância ou morte por carcinoma da mama.

d. Sobrevivência global é definida como a ocorrência de morte por qualquer causa.

Tratamento do cancro da mama avançado

Demonstrou-se, através da análise de um ensaio clínico aleatorizado controlado, que uma dose diária de 25 mg de Aromasin resultou num prolongamento estatisticamente significativo da sobrevivência, do tempo até à progressão da doença (TPP) e do tempo até à falência do tratamento (TFT), em comparação com um tratamento hormonal padrão com acetato de megestrol, em doentes pós-

menopáusicas com carcinoma da mama avançado que tenha progredido após, ou durante, o tratamento com tamoxifeno como terapêutica adjuvante ou tratamento de primeira linha para a doença avançada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração dos comprimidos de Aromasin por via oral, o exemestano é rapidamente absorvido. A fração da dose absorvida a partir do trato gastrointestinal é elevada. A biodisponibilidade absoluta em seres humanos é desconhecida, apesar de se calcular que seja limitada por um extenso metabolismo de primeira passagem. Um efeito semelhante em ratos e cães originou uma biodisponibilidade absoluta de 5%. Após a administração de uma dose única de 25 mg, atinge-se um pico plasmático máximo de 18 ng/ml nas 2 horas após a administração. A ingestão concomitante de comida aumenta a biodisponibilidade em 40%.

Distribuição

O volume de distribuição do exemestano, não corrigido para a biodisponibilidade oral, é cerca de 20.000 litros. A cinética é linear e a semivida de eliminação terminal é de 24 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 90% e é independente da concentração. O exemestano e os seus metabolitos não se ligam aos glóbulos vermelhos.

O exemestano não se acumula de um modo inesperado após doses repetidas.

Eliminação

O exemestano é metabolizado por oxidação do grupo metileno da posição 6 pela isoenzima CYP 3A4 e/ou redução do grupo 17-ceto pela aldocetoreductase, seguida de conjugação. A depuração do exemestano é de cerca de 500 litros/hora, não corrigidos para a biodisponibilidade oral.

Os metabolitos são inativos ou a inibição da aromatase é menor do que a substância inicial. A quantidade de fármaco eliminado através da urina na sua forma inalterada corresponde a 1% da dose. Foram eliminadas quantidades semelhantes (40%) de exemestano marcado com ¹⁴C nas fezes e urina, durante a semana seguinte à administração.

Populações especiais

Idade

Não foi observada correlação significativa entre a exposição sistêmica de Aromasin e a idade dos indivíduos.

Compromisso renal

Em doentes com insuficiência renal grave (CLCR <30 ml/min) a exposição sistêmica ao exemestano é aproximadamente o dobro do valor obtido para indivíduos saudáveis. Dado o perfil de segurança do exemestano, não se considera necessário o ajuste da dose.

Compromisso hepático

Em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave a exposição ao exemestano é 2-3 vezes superior comparativamente à exposição em voluntários saudáveis. Dado o perfil de segurança do exemestano, não se considera necessário o ajuste da dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos toxicológicos

Os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida realizados no rato e no cão foram geralmente atribuídos à atividade farmacológica do exemestano, nomeadamente no que se refere aos efeitos na função reprodutora e órgãos acessórios. Foram observados outros efeitos toxicológicos (no fígado, rins ou sistema nervoso central) para exposições consideradas excessivas em relação à exposição máxima em seres humanos, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Mutagenicidade

O exemestano não foi genotóxico nas bactérias (teste de Ames), nas células V79 de hamster Chinês, nos hepatócitos de rato ou no ensaio de micronúcleos de ratinho. Apesar do exemestano ser clastogénico em linfócitos in vitro, não foi clastogénico em dois estudos in vivo.

Toxicologia reprodutiva

O Aromasin foi embriotóxico em ratos e coelhos, com níveis de exposição sistémica semelhantes aos obtidos com seres humanos a 25 mg/dia. Não se detetaram efeitos teratogénicos.

Carcinogenicidade

Num estudo de carcinogenicidade efetuado em ratos fêmea, com a duração de dois anos, não se observaram tumores relacionados com o tratamento. Em relação aos ratos macho, o estudo foi terminado na semana 92, devido à ocorrência de mortes precoces causadas por nefropatia crónica. Num estudo de carcinogenicidade efetuado em ratinhos, com a duração de dois anos, observou-se um aumento da incidência de neoplasias hepáticas em ambos os géneros, com a administração de doses intermédias e elevadas (150 e 450 mg/kg/dia). Considera-se que este resultado esteja relacionado com a indução das enzimas microsossomáticas hepáticas, efeito este que se observou nos ratinhos, mas não em ensaios clínicos. Também se observou um aumento da incidência de adenomas tubulares renais em ratinhos macho com a dose mais elevadas (450 mg/kg/dia). Considera-se que esta alteração é específica da espécie e do género e ocorreu numa dose que representa uma exposição 63 vezes superior à exposição decorrente da administração da dose terapêutica em seres humanos. Nenhum dos efeitos observados pode ser considerado clinicamente relevante para o tratamento destes doentes com exemestano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Sílica coloidal hidratada
Crospovidona
Hipromelose
Estearato de magnésio
Manitol
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico (tipo A)
Polissorbato

Revestimento:

Hipromelose
Álcool polivinílico
Simeticone
Macrogol
Sacarose
Carbonato de magnésio leve
Dióxido de titânio (E171)
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Cera de ésteres cetílicos
Talco
Cera de carnaúba

Tinta de impressão:

Álcool etílico
Goma laca
Óxidos de ferro (E172)
Óxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens contendo 15, 20, 30, 90, 100 e 120 comprimidos em blisters (alumínio-PVDC/PVC-PVDC).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº Registo: 304 85 84 – 15 comprimidos revestidos
Nº Registo: 304 86 83 – 20 comprimidos revestidos
Nº Registo: 304 87 82 – 30 comprimidos revestidos
Nº Registo: 304 88 81 – 90 comprimidos revestidos
Nº Registo: 304 89 80 – 100 comprimidos revestidos
Nº Registo: 304 90 87 – 120 comprimidos revestidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de dezembro de 1999
Data da última renovação: 09 de junho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

02/2021