

Aromasin®

Laboratórios Pfizer Ltda.

Drágeas

25 mg



AROMASIN®
exemestano

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Aromasin®

Nome genérico: exemestano

APRESENTAÇÕES

Aromasin® drágeas de 25 mg em embalagens contendo 30 drágeas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada drágea de Aromasin® contém o equivalente a 25 mg de exemestano.

Excipientes: sílica coloidal hidratada, crospovidona, hipromelose, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina, metilparabeno, macrogol 6000, polissorbato 80, álcool polivinílico, emulsão de simeticona, amidoglicolato de sódio, sacarose, dióxido de titânio, cera cetoestearílica, talco, cera de carnaúba, shellac, óxido férrico e óxido de titânio.



II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Aromasin® (exemestano) drágea é indicado para o tratamento adjuvante em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido tendo como objetivo a redução do risco de recorrência (distante e loco-regional) e a redução do risco de desenvolvimento de câncer na mama contralateral, após o tratamento com tamoxifeno durante 2 ou 3 anos. O tempo total do tratamento deve ser de 5 anos (sendo 2-3 anos com tamoxifeno e 3-2 anos de Aromasin®, de modo sequencial).

Aromasin® é indicado para o tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida.

Aromasin® é indicado para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida em pacientes cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica.

Aromasin® também é indicado para o tratamento de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença progrediu após tratamento com antiestrógenos e/ou inibidores não esteroides da aromatase ou progestágenos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama Inicial

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego (Estudo de Intergrupo do Exemestano [IES]), conduzido em 4724 pacientes na pós-menopausa com câncer de mama positivo para receptor de estrogênio ou com câncer de mama primário com status hormonal desconhecido, as pacientes que haviam permanecido livres da doença após receberem terapia adjuvante com tamoxifeno por 2 a 3 anos foram randomizadas para receber 3 a 2 anos de exemestano (25 mg/dia) ou tamoxifeno (20 ou 30 mg/dia) para completar um total de 5 anos de terapia hormonal.¹

Acompanhamento mediano de 35 meses

Após uma duração mediana de terapia de 27 meses e um período de acompanhamento mediano de 35 meses, os resultados demonstraram que o tratamento sequencial com exemestano após 2 a 3 anos de terapia adjuvante com tamoxifeno foi associado a uma melhora estatisticamente significativa da sobrevida livre de doença (SLD) em comparação com a continuidade da terapia com o tamoxifeno. A análise demonstrou que durante o período de estudo observado, o exemestano reduziu o risco de recorrência de câncer de mama em 31% em comparação ao tamoxifeno (razão de risco de 0,69; $p = 0,00003$). O efeito benéfico do exemestano sobre o tamoxifeno em relação à sobrevida livre de doença foi evidente independentemente do *status* nodal ou da utilização de quimioterapia anterior.¹

O exemestano também reduziu significativamente o risco de câncer de mama contralateral (razão de risco de 0,32, $p = 0,0034$) e prolongou significativamente a sobrevida livre de câncer de mama (razão de risco de 0,65, $p < 0,00001$) e a sobrevida livre de recorrência à distância (razão de risco de 0,70, $p = 0,00083$). No momento da análise, a sobrevida global não foi significativamente diferente nos dois grupos, com 116 óbitos ocorrendo no grupo exemestano e 137 no grupo tamoxifeno (razão de risco de 0,86, $p = 0,23$).¹

Observou-se uma menor incidência de outros tipos de câncer (não de mama) primários diferentes em pacientes tratadas com o exemestano *versus* pacientes tratadas com o tamoxifeno (2,2% vs. 3,5%).¹

Acompanhamento mediano de 52 meses

Após duração mediana de terapia de cerca de 30 meses e um período de acompanhamento mediano de 52 meses, os resultados demonstraram que o tratamento adjuvante sequencial com exemestano após 2 a 3 anos de tamoxifeno foi associado a uma melhora significativa do ponto de vista estatístico e clínico da sobrevida livre de doença (SLD) em comparação com a continuidade da terapia com o tamoxifeno. A análise demonstrou que durante o período de estudo observado, o exemestano reduziu o risco de recorrência de câncer de mama em 24% em comparação ao tamoxifeno (razão de risco de 0,76; $p = 0,00015$). O efeito benéfico do exemestano sobre o tamoxifeno em relação à sobrevida livre de doença foi evidente independentemente do *status* nodal ou de quimioterapia prévia.

O exemestano também reduziu significativamente o risco de câncer de mama contralateral (razão de risco de 0,57, $p = 0,04158$) e prolongou significativamente a sobrevida livre de câncer de mama (razão de risco de 0,76, $p = 0,00041$) e a sobrevida livre de recorrência à distância (razão de risco de 0,83, $p = 0,02621$).

Na população total do estudo, uma tendência para o aumento da sobrevida global foi observada no grupo tratado com exemestano (222 mortes) comparado com tamoxifeno (262 mortes) com razão de risco de 0,85 (teste *log-rank*: $p = 0,07362$), representando uma redução de 15% no risco de morte em favor do exemestano. Entretanto, no subgrupo de pacientes com receptor de estrógeno positivo ou desconhecido, a razão de risco para a sobrevida global foi de 0,83 (teste *log-rank*: $p = 0,04250$), representando uma redução clínica e estatisticamente significativa de 17% no risco de morte.



Na população total estudada, uma redução estatisticamente significativa de 23% no risco de morte (razão de risco de sobrevida geral de 0,77; teste qui-quadrado de Wald: $p = 0,0069$) foi observada no grupo tratado com o exemestano comparado ao tamoxifeno quando ajustado para os fatores prognósticos pré-especificados (por exemplo, status do receptor de estrógeno, status nodal, quimioterapia prévia, uso de terapia de reposição hormonal e uso de bifosfonatos).

Uma incidência menor de outros tipos de tumores primários (não de mama) foi observada em pacientes tratados com exemestano comparado aos pacientes tratados apenas com tamoxifeno (3,6% vs. 5,3%).²

Os resultados de um subestudo endometrial indicaram que, após 2 anos de tratamento, houve uma redução mediana na espessura endometrial de 33% nas pacientes tratadas com exemestano enquanto que nas pacientes tratadas com tamoxifeno não houve variação notável. A espessura endometrial, relatada no início do tratamento em estudo, foi revertida ao normal em 54% das pacientes tratadas com exemestano.³

Acompanhamento mediano de 87 meses

Após duração mediana de terapia de cerca de 30 meses e um período de acompanhamento mediano de cerca de 87 meses, os resultados demonstraram que o tratamento sequencial com exemestano após 2 a 3 anos de terapia adjuvante com tamoxifeno foi associado a uma melhora significativa do ponto de vista estatístico e clínico da sobrevida livre de doença (SLD) em comparação com a continuidade da terapia com o tamoxifeno. A análise demonstrou que durante o período de estudo observado, o exemestano reduziu o risco de recorrência de câncer de mama em 16% em comparação ao tamoxifeno (razão de risco de 0,84, $p = 0,002$). O efeito benéfico do exemestano sobre o tamoxifeno em relação à sobrevida livre de doença foi evidente independentemente do *status nodal* ou de quimioterapia prévia.⁴

O exemestano também prolongou significativamente a sobrevida livre de câncer de mama (razão de risco de 0,82, $p = 0,00263$) e a sobrevida livre de recorrência à distância (razão de risco de 0,85, $p = 0,02425$). O exemestano também reduziu o risco de câncer de mama contralateral, porém, o efeito não foi estatisticamente significativo (razão de risco de 0,74, $p = 0,12983$).

Na população total do estudo, uma tendência para a melhora da sobrevida global foi observada no grupo tratado com exemestano (373 mortes) comparado com tamoxifeno (420 mortes), com razão de risco de 0,89 (teste *log rank*: $p = 0,08972$), representando uma redução de 11% no risco de morte em favor do exemestano. Entretanto, no subgrupo de pacientes com receptor de estrógeno positivo ou desconhecido, a razão de risco de sobrevida global não ajustado foi de 0,86 (teste *log-rank*: $p = 0,04262$), representando uma redução clínica e estatisticamente significativa de 14% no risco de morte.⁴

Na população total estudada, uma redução estatisticamente significativa de 18% no risco de morte (razão de risco de sobrevida geral de 0,82; teste qui-quadrado de Wald: $p = 0,0082$) foi observada no grupo tratado com o exemestano comparado ao tamoxifeno quando ajustado para os fatores prognósticos pré-especificados (por exemplo, status do receptor de estrógeno, status nodal, quimioterapia prévia, uso de terapia de reposição hormonal e uso de bifosfonatos).⁴

Uma incidência menor de outros tipos de tumores primários (não de mama) foi observada em pacientes tratados com exemestano comparado aos pacientes tratados apenas com tamoxifeno (5,6% vs 7,6%).⁴

Resultados de um sub-estudo de osso indicam que o tratamento com exemestano por 2 a 3 anos, após 3 a 2 anos de tratamento com tamoxifeno aumentou a perda óssea durante o tratamento (% média de alteração da linha de base para densidade mineral óssea (DMO) em 36 meses: -3,37 [coluna], -2,96 [total do quadril] para exemestano e -1,29 [coluna], -2,02 [total do quadril], para o tamoxifeno). Entretanto, até o final do período de acompanhamento houve diferenças mínimas entre os braços de tratamento na alteração da DMO da linha de base, com o braço do tamoxifeno apresentando uma redução final levemente maior na DMO em todos os locais (% média na alteração da linha de base para DMO em 24 meses pós-tratamento-2,17 [coluna], -3,06 [total do quadril] para exemestano e -3,44 [coluna], -4,15 [total do quadril] para o tamoxifeno).⁵

Tratamento de Câncer de Mama Avançado

Em um estudo de fase III conduzido pelo EORTC (*European Organization for Research on Treatment of Cancer*), o exemestano foi comparado ao tamoxifeno no tratamento de primeira linha no câncer de mama avançado. Os resultados indicam que as pacientes do grupo tratado com exemestano apresentaram uma maior sobrevida livre de progressão (SLP) comparado ao tamoxifeno (9,9 meses vs. 5,8 meses) com uma razão de risco de 0,84 em favor do exemestano ($p = 0,028$ pelo teste de Wilcoxon; $p = 0,121$ pelo teste de *log-rank*). Pacientes tratados com exemestano também tiveram uma maior taxa de resposta objetiva tumoral comparada ao tamoxifeno (44% vs. 31%).⁶

Em um estudo clínico controlado, randomizado, revisado por pares de segunda linha de tratamento, o exemestano na dose diária de 25 mg demonstrou um prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida, do tempo para progressão do tumor (TPT), do tempo para falha do tratamento (TFT) em comparação com um tratamento hormonal padrão com acetato de megestrol em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado que apresentaram progressão após, ou durante, o tratamento com tamoxifeno tanto como terapia adjuvante como no tratamento de primeira linha para doença avançada.



Referências Bibliográficas:

1. Colajori E. et al. Final Study Report 96-OEXE-031 Randomized Double-blind Trial in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer who have Received Adjuvant Tamoxifen for 2-3 years, Comparing Subsequent Adjuvant Exemestane Treatment with Further Tamoxifen, dated 18 October 2004.
2. Carpentieri M, Polli A. Interim Clinical Study Report A5991012-96-OEXE-031 (52-Month Median Follow-up) Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen, dated 16 October 2006.
3. Carpentieri M, Polli A. Final Full Clinical Study Report A5991012-96-OEXE-31 Endometrial (1-year post treatment) Randomized Double-blind Trial in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer who have Received Adjuvant Tamoxifen for 2-3 years, Comparing Subsequent Adjuvant Exemestane Treatment with Further Tamoxifen, dated 7 February 2006.
4. IES 96-OEXE-031. Randomized Double-Blind Trial in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer Who Have Received Adjuvant Tamoxifen for 2-3 Years, Comparing Subsequent Adjuvant Exemestane Treatment with Further Tamoxifen. 87-Month Follow-up. 16 Jul 2010.
5. Coleman RE, Banks LM, Grgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol 2007; 8 :119-27.
6. Subar M. et al. Study Report 971-ONC-0028-084 Randomized Phase II-III Study in First Line Hormonal Treatment for Metastatic Breast Cancer with Exemestane or Tamoxifen in Postmenopausal Patients, dated 30 November 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores esteroidais da aromatase; agente antineoplásico.

O exemestano é um inibidor irreversível da aromatase esteroidal, relacionado estruturalmente com o substrato natural androstenediona. Em mulheres pós-menopausadas, o estrógeno é produzido principalmente a partir da conversão de andrógeno em estrógeno por ação da enzima aromatase nos tecidos periféricos. A privação estrogênica por inibição da aromatase é um tratamento eficaz e específico do câncer de mama hormônio-dependente em mulheres pós-menopausadas. Em mulheres pós-menopausadas, o exemestano reduziu significativamente as concentrações séricas de estrógenos, a partir de uma dose de 5 mg atingindo a supressão máxima (> 90%) com uma dose de 10 mg a 25 mg. Em pacientes pós-menopausadas com câncer de mama tratadas com doses diárias de 25 mg, a aromatização em todo o corpo foi reduzida em 98%.

O exemestano não possui atividade progestagênica ou estrogênica. Foi observada uma discreta atividade androgênica, provavelmente em virtude do derivado 17-hidro, principalmente em doses elevadas. Nos estudos de doses múltiplas diárias, o exemestano não produziu efeitos detectáveis na biossíntese de cortisol ou de aldosterona pela supra-renal, medida antes ou após a provocação por ACTH, demonstrando assim sua seletividade em relação a outras enzimas envolvidas na via esteroidogênica. Estes achados indicam que a reposição de glicocorticoides ou de mineralocorticoides não é garantida.

Um discreto aumento não dependente da dose dos níveis séricos de LH e de FSH foi observado mesmo em baixas doses. Esse efeito, entretanto, é esperado para a classe farmacológica e provavelmente resulta do *feedback* na hipófise em virtude da redução dos níveis de estrógenos que estimulam a secreção hipofisária de gonadotrofinas também em mulheres pós-menopausadas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral das drágeas de exemestano, o fármaco é rapidamente absorvido. A fração da dose absorvida pelo trato gastrintestinal é alta. A biodisponibilidade absoluta em humanos é desconhecida, embora esteja previsto que seja limitada por um amplo efeito de primeira passagem. Um efeito similar resultou em uma biodisponibilidade absoluta em ratos e cães de 5%. Após a administração de uma dose única de 25 mg, são obtidos picos plasmáticos máximos de 17 ng/mL dentro de 2 horas. A farmacocinética do exemestano é linear, independente do tempo e não demonstra um acúmulo inesperado com a administração repetida. A meia-vida de eliminação terminal do exemestano é de aproximadamente 24 horas. A administração concomitante com alimentos aumenta a biodisponibilidade do exemestano em aproximadamente 40%.

Distribuição

O volume de distribuição do exemestano, não corrigido para a biodisponibilidade oral (V/F), é de cerca de 20000 L. A ligação às proteínas plasmáticas é de 90% e não depende da concentração. O exemestano e seus metabólitos não se ligam às hemácias.



Metabolismo e Excreção

O exemestano é metabolizado por oxidação da porção metileno na posição 6 pela CYP3A4 e/ou redução do grupo 17-ceto pela aldocetoreductase seguida por conjugação. O *clearance* do exemestano não corrigido para a biodisponibilidade oral (CL/F) é de cerca de 500 L/h. Os metabólitos do exemestano são inativos ou demonstram uma inibição acentuadamente menor da aromatase do que o composto mãe. Após a administração de uma dose de exemestano radiomarcado com ¹⁴C, quantidades aproximadamente iguais (cerca de 40%) de radioatividade derivada do fármaco foram eliminadas na urina e fezes em 1 semana. Entre 0,1% a 1% da dose radioativa foi excretada na urina como exemestano radiomarcado com ¹⁴C inalterado.

Populações especiais

Idade

Não se observou correlação significativa entre a exposição sistêmica ao exemestano e a idade dos indivíduos.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave (Clcr < 30 mL/min) a exposição sistêmica ao exemestano foi 2 vezes maior em comparação com voluntários sadios. Devido ao perfil de segurança do exemestano, nenhum ajuste de dose é necessário.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, a exposição ao exemestano é 2-3 vezes maior em comparação a voluntários sadios. Devido ao perfil de segurança do exemestano, nenhum ajuste de dose é necessário.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda do exemestano oral é baixa com DL50 em roedores >2000 mg/kg e o composto foi bem tolerado em cães na dose de até 1000 mg/kg.

Toxicidade crônica

Nos estudos de toxicidade de doses repetidas, os níveis sem efeitos tóxicos após um ano de tratamento foram 50 mg/kg/dia em ratos e 30 mg/kg/dia em cães, o que proporcionou uma exposição sistêmica aproximadamente 3 a 6 vezes maior em comparação a exposição em humanos a 25 mg/dia. Em todas as espécies testadas e em ambos os sexos, ocorreram efeitos nos órgãos reprodutores e acessórios, que foram relacionados à atividade farmacológica do exemestano. Foram observados outros efeitos toxicológicos (no fígado, rins ou sistema nervoso central) apenas em exposições consideradas suficientemente acima da exposição máxima em humanos indicando pouca relevância para o uso clínico.

Mutagenicidade

O exemestano não foi genotóxico em bactérias (teste de Ames), em células de hamster chinês V79, em hepatócitos de ratos ou no ensaio de micronúcleo de camundongos. Embora o exemestano seja clastogênico em linfócitos *in vitro*, ele não foi clastogênico em 2 estudos *in vivo*.

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos conduzido com ratas, não foi observado tumor relacionado ao tratamento. Em ratos machos, o estudo foi encerrado na Semana 92, devido à morte precoce por nefropatia crônica. Em um estudo de carcinogenicidade em camundongos, foi observado um aumento da incidência de neoplasias hepáticas em ambos os sexos nas doses intermediárias e altas (150 e 450 mg/kg/dia). Este achado foi considerado relacionado à indução de enzimas microsómicas hepáticas, um efeito observado em camundongos, porém não observado nos estudos clínicos. Um aumento na incidência de adenomas tubulares renais também foi observado em camundongos machos com dose alta (450 mg/kg/dia). Esta alteração é considerada espécie e sexo específica e ocorreu em uma dose que representa uma exposição 63 vezes maior do que a que ocorre com a dose terapêutica humana. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes no tratamento de pacientes com exemestano.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Aromasin® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um de seus excipientes, a mulheres pré-menopausadas, as gestantes ou lactantes.

Este medicamento é contra-indicado para uso por mulheres pré-menopausadas, em mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Aromasin® não deve ser administrado a mulheres pré-menopausadas. Por essa razão, sempre que for clinicamente apropriado, o estado pós-menopásico deve ser confirmado pela avaliação dos níveis de LH, FSH e estradiol.

Aromasin® não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrógenos, pois esses antagonizam sua ação farmacológica.



Como Aromasin® é um potente redutor da produção de estrógeno, podem ocorrer reduções na densidade mineral óssea. Durante o tratamento adjuvante com Aromasin®, mulheres com osteoporose ou com risco de osteoporose devem realizar avaliações da densidade mineral óssea por densitometria óssea no início do tratamento. Pacientes tratadas com Aromasin® devem ser monitoradas cuidadosamente e tratamento para osteoporose deve ser iniciado quando apropriado.

Deve ser considerada avaliação de rotina a dosagem dos níveis de 25 Hidroxi-Vitamina D previamente ao uso de inibidores da aromatase, devido à alta prevalência de deficiência severa em mulheres com câncer de mama em estágio precoce. Mulheres com deficiência de vitamina D devem receber suplementação de vitamina D.

**Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.
Este medicamento pode causar doping.**

Gravidez e lactação

Aromasin® é contraindicado a gestantes ou lactantes. Mulheres não devem usar Aromasin® durante a gravidez pois podem ocorrer danos ao feto. O exemestano demonstrou alguns efeitos tóxicos em estudos de reprodução animal. Aromasin® não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando.

Aromasin® é um medicamento classificado na categoria X de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Efeitos na capacidade de dirigir automóveis e usar máquinas

O efeito de Aromasin® na habilidade de dirigir e operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado. Aromasin® pode comprometer a capacidade das pacientes em dirigir automóveis ou operar máquinas. Foram relatados casos de sonolência, astenia e tontura com o uso do fármaco. As pacientes devem ser advertidas de que, se ocorrerem esses sintomas, sua capacidade física e/ou mental necessária para operar máquinas ou dirigir automóveis poderá ser prejudicada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Evidências *in vitro* demonstraram que o fármaco é metabolizado através do citocromo P450 (CYP) 3A4 e aldocetoredutases, não inibindo qualquer das principais isoenzimas do CYP. Em um estudo farmacocinético clínico, a inibição específica do CYP3A4 pelo cetoconazol não demonstrou qualquer efeito significativo na farmacocinética de exemestano.

Não se pode excluir uma possível redução nos níveis plasmáticos de exemestano por indutores conhecidos do CYP3A4, no entanto, embora efeitos farmacocinéticos tenham sido observados em um estudo de interação farmacocinética com a rifampicina, um indutor potente do CYP3A4, a atividade farmacológica (isto é, supressão estrogênica) não foi afetada, e ajuste da dose não é necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Aromasin® drágeas deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: drágeas redondas, biconvexas, de cor esbranquiçada a levemente acinzentada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pacientes adultas e idosas: a dose recomendada de Aromasin® é uma drágea de 25 mg, uma vez ao dia, administrada preferencialmente após uma refeição.

Pacientes com câncer de mama inicial: o tratamento com Aromasin® deve continuar até completar-se cinco anos de terapia endócrina adjuvante (considerando o tempo de utilização de tamoxifeno e de Aromasin®), ou até recorrência local ou distante ou novo câncer de mama contralateral.

Pacientes com câncer de mama avançado: o tratamento com Aromasin® deve ser mantido, até que a progressão do tumor seja evidente. Neste caso, deve-se suspender o uso do exemestano, com base nos dados clínicos.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática: não são necessários ajustes posológicos em pacientes com insuficiência hepática ou renal (vide item 3. Características Farmacológicas).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Omítida: Caso o paciente esqueça de tomar Aromasin® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida



e tomar a próxima. Neste caso, o paciente não deve tomar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos:

Aromasin® foi geralmente bem tolerado durante todos os estudos e nos estudos clínicos conduzidos com o produto na dose de 25 mg/dia, os eventos adversos foram geralmente leves a moderados.

A taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos nos estudos foi de 7,4 % em pacientes com câncer de mama inicial recebendo tratamento adjuvante com Aromasin® após terapia inicial com tamoxifeno. As reações adversas mais frequentemente relatadas incluíram rubor (22%), artralgia (18%) e fadiga (16%).

A taxa de descontinuação devido a eventos adversos na população total de pacientes com câncer de mama avançado foi de 2,8%. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram rubor (14%) e náusea (12%).

A maioria das reações adversas pode ser atribuída às consequências farmacológicas normais da privação de estrógeno (por ex., rubor).

As reações adversas relatadas estão listadas a seguir por frequências de acordo com MedDRA SOC. As frequências estão definidas como: Muito comum ≥ 1/10 ($\geq 10\%$), Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), Incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$).

Distúrbios Metabólico e Nutricional:

Comum: anorexia.

Distúrbios Psiquiátricos:

Muito comum: depressão, insônia.

Distúrbios no Sistema Nervoso:

Muito comum: cefaleia, tontura.

Comum: síndrome do túnel do carpo.

Distúrbio Vascular:

Muito comum: rubor.

Distúrbios Gastrintestinais:

Muito comum: dor abdominal, náusea.

Comum: vômito, diarreia, constipação, dispepsia.

Distúrbios Hepatobiliares:

Muito comum: aumento de enzimas hepáticas, aumento dos níveis séricos de bilirrubina, aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina.

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo:

Muito comum: aumento da sudorese.

Comum: alopecia, *rash*.

Distúrbios Músculo-esqueléticos e Ósseo:

Muito comum: dores articulares e músculo-esqueléticas (inclui: artralgia e, menos frequentemente, dor em membros, osteoartrite, lombalgia, artrite, mialgia e rigidez articular).

Comum: fratura, osteoporose.

Distúrbios Gerais:

Muito comum: dor, fadiga.

Comum: edema periférico.

Em pacientes com câncer de mama avançado: foi observada uma redução ocasional nos linfócitos em aproximadamente 20% das pacientes tratadas com Aromasin®, particularmente em pacientes com linfopenia pré-existente. Entretanto, os valores médios dos linfócitos nessas pacientes não se modificaram significativamente no decorrer do tempo e não foi observado aumento correspondente nas infecções virais.

Foram ocasionalmente reportadas trombocitopenia e leucopenia.

Nos estudos em câncer de mama precoce, a frequência de eventos cardíacos isquêmicos nos braços de tratamento com Aromasin® e tamoxifeno foi 4,5% vs 4,2%, respectivamente. Nenhuma diferença significativa foi observada para qualquer evento cardiovascular individual incluindo hipertensão (9,9% vs 8,4%), infarto do miocárdio (0,6% vs 0,2%) e insuficiência cardíaca (1,1% vs 0,7%).

Nos estudos em câncer de mama precoce, foi observada uma frequência levemente maior de úlcera gástrica no braço tratado com Aromasin® comparado com tamoxifeno (0,7% vs < 0,1%). A maioria das pacientes tratadas com Aromasin® com úlcera gástrica recebeu tratamento concomitante com agentes anti-inflamatórios não esteroidais e/ou tinha um histórico prévio de doença péptica.

Experiência pós-comercialização:

Distúrbios no sistema imunológico:

Incomum: hipersensibilidade.



Distúrbios no sistema nervoso:

Comum: parestesia.

Distúrbios hepatobiliares:

Raro: hepatite, hepatite colestática.

Distúrbios na Pele e Tecido Subcutâneo:

Comum: urticária, prurido.

Raro: pustulose exantemática aguda generalizada.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram realizados estudos clínicos com Aromasin®, administrado em uma dose única de até 800 mg a voluntárias sadias e em uma dose de até 600 mg por dia a mulheres pós-menopausadas com câncer de mama avançado; essas doses foram bem toleradas. Em ratos e cães, foi observada letalidade após a administração de doses orais únicas equivalentes, respectivamente, a doses 2000 e 4000 vezes mais elevadas que a dose humana recomendada, com base na dose em mg/m². Não existe um antídoto específico para a superdosagem e o tratamento deve ser sintomático. Está indicada a assistência de suporte geral, incluindo a monitoração frequente dos sinais vitais e a observação rigorosa da paciente.

Pacientes Idosas

As pacientes idosas se aplicam todas as recomendações anteriormente descritas. Não foi encontrada correlação significativa entre a exposição sistêmica ao exemestano e a idade dos indivíduos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0141

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Italia S.r.l.

Ascoli Piceno - Itália

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ARODRA_04





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/07/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/07/2014		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">DIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG DRG CT BL AL PLAS OPC X 30
09/10/2013	0849415/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2013	0849415/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?RESULTADOS DE EFICÁCIAREAÇÕES ADVERSASDIZERES LEGAIS	VP/VPS	25 MG DRG CT BL AL PLAS OPC X 30
11/04/2013	0275785/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	11/04/2013	0275785/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">TEXTO INICIAL	VP/VPS	25 MG DRG CT BL AL PLAS OPC X 30