

Emah

exemestano

Sun Farmacêutica do Brasil Ltda

Comprimidos revestidos

25 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Emah

exemestano

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Emah 25 mg: embalagens com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Emah** contém:

exemestano..... 25 mg

Excipientes..... q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, crospovidona, amidoglicolato de sódio, polissorbato 80, carbonato de magnésio, hipromelose, estearato de magnésio, butil-hidroxianisol, dióxido de silício, dióxido de titânio, lactose e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Emah (exemestano) 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 **Emah**, de modo sequencial).

Emah 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.

Emah 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.

Emah 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 múltiplos tratamentos hormonais.

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. Após um acompanhamento médio de 30,6 meses, foram relatados 449 eventos iniciais (recorrência local ou metastática, câncer de mama contralateral ou morte), sendo 183 no grupo de exemestano e 266 no grupo de tamoxifeno. Em três anos após a randomização, o risco relativo não ajustado no grupo de exemestano em comparação com o grupo de tamoxifeno foi de 0,68 (intervalo de confiança de 95%, 0,56 a 0,82; $P < 0,001$ pelo teste de log-rank), o que representa uma redução de 32% do risco e que corresponde a um benefício absoluto, em termo de sobrevida livre de doença, de 4,7% (95% IC, 2,6 a 6,8). A sobrevida global não foi significativamente diferente nos dois grupos, com 93 mortes reportadas no grupo de exemestano e 106 mortes no grupo de tamoxifeno. Efeitos tóxicos graves de exemestano foram raros. Câncer de mama contralateral ocorreu em 20 pacientes do grupo de tamoxifeno e 9 no grupo de exemestano ($P = 0,04$). A sobrevida livre da doença após terapia com exemestano melhorou significativamente depois de dois ou três anos em comparação com os parâmetros de cinco anos de terapia com tamoxifeno.

Acompanhamento mediano de 35 meses (Análise de eficácia primária)

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 clínica e 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.

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, $p = 0,23$).

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%).

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 logrank: $p = 0,07362$), 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%).

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.

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.

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.

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).

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%).

Resultados de um subestudo 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).

Acompanhamento final de 119 meses

Após duração mediana de terapia de cerca de 30 meses e um período de acompanhamento mediano de 119 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 clinicamente e estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença (SLD) em comparação com a continuidade da terapia com tamoxifeno. A análise demonstrou que durante o período de estudo observado, o exemestano reduziu o risco de recorrência do câncer de mama em 14% em comparação ao tamoxifeno (razão de risco de 0,86, $p = 0,00393$). O efeito benéfico do exemestano sobre o tamoxifeno em relação à sobrevida livre de doença foi evidente independentemente do status nodal ou quimioterapia prévia. O exemestano também prolongou significativamente a sobrevida livre de câncer de mama (razão de risco 0,83, $p < 0,00152$) e sobrevida livre de recorrência à distância (razão de risco 0,86, $p = 0,02213$). O exemestano também reduziu o risco de câncer de mama contralateral; porém, o efeito não foi mais estatisticamente significativo (razão de risco de 0,75, $p = 0,10707$).

Na população total do estudo, a sobrevida global não foi estatisticamente diferente entre os dois grupos com 467 óbitos (19,9%) ocorrendo no grupo exemestano e 510 óbitos (21,5%) no grupo tamoxifeno (razão de risco 0,91, $p = 0,15737$, não ajustado para testes múltiplos). Para o subgrupo de pacientes com receptor de estrógeno positivo ou desconhecido, a razão de risco para a sobrevida global não ajustada foi de 0,89 (teste logrank: $p = 0,07881$), no grupo exemestano em relação ao grupo tamoxifeno.

Na população total estudada, uma redução estatisticamente significativa de 14% no risco de morte (razão de risco de sobrevida geral de 0,86, teste qui-quadrado de Wald: $p = 0,0257$) foi observada para exemestano em comparação com tamoxifeno ao ajustar os fatores prognósticos pré-especificados (por exemplo, status do receptor de estrogênio, 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 (9,9% vs. 12,4%).

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%).

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.

Em uma análise de 371 pacientes em 79 locais (182 pacientes no grupo exemestano e 189 pacientes no grupo tamoxifeno) ambos os tratamentos foram bem tolerados sem grande toxicidade. A taxa de resposta global foi maior para exemestano do que para o tratamento com tamoxifeno (46% v. 31% odds ratio = 1,85; 95% IC; 1,21 a 2,82; $P=0,005$). A mediana de sobrevida livre de progressão (PFS) foi maior com exemestano (9,9 meses; IC 95%, 8,7 a 11,8 meses) do que com tamoxifeno (5,8 meses; 95% IC, 5,3 para 8,1 meses). No entanto, essas primeiras diferenças (Wilcoxon $P = 0,028$) não se traduziu como um benefício a longo prazo na PFS, que era o endpoint primário do estudo. Também não houve diferença na sobrevida entre os dois braços do estudo. O exemestano é um tratamento hormonal de primeira linha eficaz e bem tolerado para mulheres na menopausa com câncer de mama metastático.

Outro estudo avaliou 693 mulheres distribuídas aleatoriamente para tratamento com fulvestranto ($n = 351$) ou exemestano ($n = 342$). Aproximadamente 60% das pacientes receberam pelo menos duas endocrinoterapias prévia. O tempo médio de progressão foi de 3,7 meses em ambos os grupos (taxa de risco = 0,963; 95% IC; 0,819 a 1,133; $P = 0,6531$). A taxa global de resposta entre fulvestranto e exemestano foi relativamente similar (7,4% v 6,7%; $P = 0,736$) e taxa de benefício clínico (32,2% v 31,5%; $P = 0,853$) respectivamente. A duração média do benefício clínico foi de 9,3 e 8,3 meses, respectivamente. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, sem diferença significativa na incidência de evento adverso ou qualidade de vida. O fulvestranto e exemestano são igualmente ativos e bem tolerados numa porção significativa de mulheres na menopausa com câncer de mama avançado que apresentaram progressão ou recorrência da doença durante tratamento com inibidor da aromatase não esteroide.

Em outro estudo, 60 pacientes que receberam anteriormente dois tratamentos hormonais foram avaliadas. A resposta do tumor foi atingida em 12 (20%) das pacientes (95% CI; 9,6 - 30,4). O benefício clínico global foi de 38,3% (95% IC; 21,2 – 49,3), e a duração média da resposta do tumor foi de 20 meses (variação 9 - 26). O tempo médio para óbito (95% IC, 16,14 – 18,66). O exemestano representou uma opção de tratamento ativo e bem tolerado em pacientes com câncer de mama avançado que receberam hormonioterapia padrão de primeira e segunda linha. Ao estender a sequência de terapia hormonal, a progressão da doença e a necessidade de quimioterapia podem ser significativamente atrasadas.

O exemestano foi administrado como terapia hormonal de terceira linha em mulheres pós-menopausadas com metástase refratária ao tamoxifeno e acetato de megestrol. Noventa e uma pacientes foram tratadas. Ocorreram 4 respostas completas (CR) e 8 respostas parciais (PR), para uma taxa de resposta objetiva de 13% em toda a população tratada. A taxa de sucesso global (CR, PR, ou doença estável [SD] \geq 24 semanas) foi de 30%. A duração média da resposta e sucesso global foi de 9 e 8 meses, respectivamente. A maioria das pacientes com CR/PR (83%; 10 dos 12 pacientes) e SD \geq 24 semanas (80%; 12 dos 15 pacientes) apresentaram melhora ou estabilizaram em relação aos sinais e sintomas relacionados ao tumor. O exemestano é uma terapia hormonal ativa e de terceira linha bem tolerada que representa uma nova opção de tratamento para pacientes com câncer de mama avançado na pós-menopausa que se tornou refratária as terapias hormonais padrões de primeira e segunda linha.

Referências

1. Coombes RC et al. A Randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081–1092.
2. Paridaens RJ et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 26 4883–4890.
3. Chia S et al. 2008 Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *Journal of Clinical Oncology* 26 1664–1670.
4. Gennatas C et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on letrozole or anastrozole. A phase II trial conducted by the Hellenic Group of Oncology (HELGO). *Tumori.* 2006 Jan-Feb;92(1):13-7.
5. Chia S et al. 2008 Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *Journal of Clinical Oncology* 26 1664–167.
6. Jones S et al. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group. *J Clin Oncol.* 1999 Nov;17(11):3418-25.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores esteroidais da aromatase; agente antineoplásico.

O exemestano é um inibidor irreversível da aromatase esteroideal, 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 - 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 suprarrenal, medida antes ou após a provocação por ACTH, demonstrando assim sua seletividade em relação a outras enzimas envolvidas na via esteroideogênica. 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 dos comprimidos revestidos de exemestano, o fármaco é rapidamente absorvido. A fração da dose absorvida pelo trato gastrointestinal 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 20.000 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 ^{14}C , 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 ^{14}C 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 ($\text{Clcr} < 30 \text{ mL/min}$) 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 DL_{50} em roedores $>2000 \text{ mg/kg}$ 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 de 2 anos 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 microssomais 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.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos de reprodução animal em ratos e coelhos, o exemestano foi embriotóxico, fetotóxico e abortivo. Quando os ratos foram administrados com exemestano a partir de 14 dias antes do acasalamento até os dias 15 ou 20 da gestação e retomando para os 21 dias de lactação, um aumento no peso da placenta foi observado em 4 mg/kg/dia (aproximadamente 1,5 vezes a dose diária humana recomendada em uma base de mg/m²). Aumento de reabsorções, redução do número de fetos vivos, diminuição do peso fetal, ossificação retardada, gestação prolongada e trabalho de parto anormal ou difícil foram observados em doses iguais ou superiores a 20mg/kg/dia (aproximadamente 7,5 vezes a dose diária recomendada para o ser humano em uma base de mg/m²). As doses diárias de exemestano administradas em coelhos durante a organogênese provocaram uma diminuição do peso da placenta em 90 mg/kg/dia (aproximadamente 70 vezes a dose diária humana recomendada, em uma base de mg/m²) e, na presença de toxicidade materna, abortos, um aumento nas reabsorções e uma redução do peso corporal fetal foram observados em 270 mg/kg/dia (aproximadamente 210 vezes a dose humana recomendada em uma base de mg/m²). Não foram observadas malformações quando o exemestano foi administrado a ratas grávidas ou coelhos durante o período de organogênese em doses até 810 e 270 mg/kg/dia, respectivamente (aproximadamente 320 e 210 vezes a dose humana recomendada em uma base mg/m², respectivamente).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Emah 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O exemestano não deve ser administrado a mulheres pré-menopausadas devido ao seu mecanismo de ação. O exemestano não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contêm estrógenos, pois esses antagonizam sua ação farmacológica.

Como exemestano é um potente redutor da produção de estrógeno, podem ocorrer reduções na densidade mineral óssea. Durante o tratamento adjuvante com exemestano, 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 exemestano 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 hidróxi-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: contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas. Este medicamento pode causar doping.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

O exemestano não deve ser usado em mulheres que estão ou possam ficar grávidas, pois podem ocorrer danos ao feto. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Lactação

Não é conhecido se o exemestano é excretado no leite materno. O exemestano não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando.

Efeitos na capacidade de dirigir automóveis e usar máquinas

O efeito de exemestano na habilidade de dirigir e operar máquinas ainda não foi sistematicamente avaliado. O exemestano pode comprometer a capacidade das pacientes em dirigir automóveis ou operar máquinas. Foram relatados casos de 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 aldocetoreduases, 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.

A coadministração com indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, ou erva de São João) pode reduzir significativamente a exposição ao exemestano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Emah deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C) 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: comprimidos revestidos de cor branca, circular, biconvexos, com gravação “944” de um lado e plano do outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pacientes adultas e idosas

A dose recomendada de **Emah** é um comprimido revestido de 25 mg, uma vez ao dia, administrada preferencialmente após uma refeição.

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

Em pacientes com câncer de mama avançado, o tratamento com **Emah** deve ser mantido, até que a progressão do tumor seja evidente.

Insuficiência renal ou hepática

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Omitida: Caso o paciente esqueça de tomar **Emah** 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.

Esta bula é atualizada com frequência. Entretanto, a bula disponível através do QR Code corresponde à versão mais atual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

O exemestano 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 exemestano após terapia inicial com tamoxifeno. As reações adversas mais frequentemente relatadas incluíram fogacho (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 fogacho (14%) e náusea (12%).

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

Os eventos adversos relacionados a medicamentos que ocorreram durante os ensaios clínicos estão listados abaixo.

Os dados de vigilância pós-comercialização também estão incluídos. As reações adversas notificadas estão listadas abaixo em cada Classe de Sistema de Órgãos (SOC) da MedDRA por ordem decrescente de gravidade médica.

Tabela 1. Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) por Classe de Sistemas de Órgãos e Categoria de Frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciência Médica (CIOMS) Listadas por Ordem Decrescente da Gravidade Médica ou Importância Clínica em Cada Categoria de Frequência e SOC

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito comuns ≥ 1/10	Comuns ≥ 1/100 a < 1/10	Incomuns ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raras < 1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imunológico			Hipersensibilidade*			
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Anorexia				
Distúrbios psiquiátricos	Depressão Insônia					
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia Tontura	Síndrome do túnel carpal Parestesia*				
Distúrbios vasculares	Fogacho					
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal Náusea	Vômito Diarreia Constipação Dispepsia				
Distúrbios hepatobiliares				Hepatite*§ Hepatite colestática*§		
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Hiperidrose	Erupção cutânea Alopecia Urticária* Prurido*		Pustulose exantematosa aguda generalizada *§		
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Dor articular e musculoesquelética ^a	Fratura Osteoporose	Dedo em gatilho*	Tenossinovite § estenossante*		
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Dor Fadiga	Edema periférico				
Exames laboratoriais	Aumento das enzimas hepáticas Aumento da bilirrubina sanguínea Aumento da fosfatase alcalina sanguínea					

* Reação adversa medicamentosa (RAM) identificada após comercialização.

§ Frequência da RAM representada pelo limite superior estimado do intervalo de confiança de 95% calculado com base na "Regra de 3".

^a Inclui: artralgia e dor menos frequente nos membros, osteoartrite, dor nas costas, artrite, mialgia e rigidez articular

Em pacientes com câncer de mama avançado foi observada uma redução ocasional nos linfócitos em aproximadamente 20% das pacientes tratadas com exemestano, 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. Nos estudos em câncer de mama precoce, a frequência de eventos cardíacos isquêmicos nos braços de tratamento com exemestano 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 exemestano comparado com tamoxifeno (0,7% vs. < 0,1%). A maioria das pacientes tratadas com exemestano com úlcera gástrica recebeu tratamento concomitante com agentes anti-inflamatórios não esteroidais e/ou tinha um histórico prévio de doença péptica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram realizados estudos clínicos com exemestano, 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 superdose e o tratamento deve ser sintomático.

Pacientes Idosas

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

Registro: 1.4682.0072

Produzido por:

Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Halol Baroda Highway, Halol – 389 350
Dist. Panchmahal, Gujarat State - Índia

Registrado e Importado por:

Sun Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rodovia GO 080 S/N KM 02, Quadra CH Lote 1 e 2 Faz Planície - Goiânia - GO
CEP: 74.686-100
CNPJ: 05.035.244/0001-23
SAC: 0800 719 9702

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



EMAH_VPROF_04
09/2024

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>DIZERES LEGAIS</p> <p>VP</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/ VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 90
23/09/2021	3765533/21-1	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP</p> <p>COMPOSIÇÃO</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS</p> <p>COMPOSIÇÃO</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP/ VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 90
14/01/2021	0177274/21-1	10450-SIMILAR – Notificação de Alteração de	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 90

		Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12							
31/08/2020	2942526/20-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Lançamento do produto	VP/VPS	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 90