

296/94
BSA



PGM ASCOLI PICENO PLANT

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

4231501 01/Ph01 MENHIR

MAFS Description AS AROMASIN 25MG 30CPR VN	Artwork Code 4231501 01	Artwork Date 27.01.2015	D06
--	-----------------------------------	-----------------------------------	------------

Material type: ASTUCCIO	Country - Language Vietnam	Character type Helvetica	Min. Size 7
-----------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	-----------------------

Particular indications
STAST0214 (87,00 x 54,00 x 30,00)

Lay-out 2009M-CX	N of colors 6+V	Color 1 NERO	Color 2 PANT. 541	Color 3 PANT. 277	Color 4 PANT. 247	Color 5 PANT.2727	Color 6 PANT.3258	Color 7	FUSTELLA PANT. 280	NO VARNISH AREAS/ AREE SENZA VERNICE PANT. 132	NOTE TECNICHE PANT. 356
----------------------------	---------------------------	------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	------------------------------	--	----------------------------

Braille text: ---

Aggiornamenti Documento/ Document Updating	1		2		3		4	
	Data/Date	PR	Data/Date	PR	Data/Date	PR	Data/Date	PR

COPYRIGHT / PROPRIETA Pfizer Italia S.r.l.

DO NOT TAMPER - RETURN AFTER PRINTING / VIETATA LA RITORNELLATA DOPO LA STAMPA



AROMASIN[®]
25mg EXEMESTANE

Pfizer

Prescription only medicine

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE PACKAGE INSERT
CAREFULLY BEFORE USE**

Indications, contraindications, dosage,
administration and other information:
Please refer to the package insert.

Store below 30°C. Protect from moisture

Batch no./Số lô SX:
Mfg. date/NSX:
Exp. date/HD:

SDK: XX-XXXX-XX

Sản xuất bởi:
Pfizer Italia S.R.L.
Localita Marino del Tronto,
63100 Ascoli Piceno (AP), Ý

DNNK: xxxxx

AROMASIN[®]
25mg EXEMESTANE

Box of 2 blisters x 15 sugar coated
tablets
Hộp 2 vỉ x 15 viên nén bao đường

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và
các thông tin khác: Xin xem tờ hướng
dẫn sử dụng kèm theo.
Bảo quản dưới 30°C. Tránh ẩm

PRINTED/STAMPA:
XXXXXX
DD/MM/YY
DD/MM/YY

LEGEND/LEGENDA:		
ARTWORK	ENGLISH	ITALIAN
Batch no./Số lô SX	Batch num.	Lotto
Mfg. date/NSX:	Mfg. Date	Preparazione
Exp. date/HD:	Exp. Date	Scadenza

--	--



PGM ASCOLI PICENO PLANT

425305802/PhCL MENHIR

MAPS Description CLI DV AROMASIN 25MG CPR VN	Ascoli Code: 425305802	Edition: 00	Artwork Date: 24.09.2013	D01
--	----------------------------------	-----------------------	------------------------------------	------------

Material type: CLICHE' DV	Country - Language: Vietnam	Character type: Helvetica	Min. Size: 4,5
-------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------

Particular indications: STBLS0237 (50,00 x 84,00) - Passo 150

Lay-out/Formato_01: 56RJ_MB420	Lay-out/Formato_02:	Lay-out/Formato_03:	Lay-out/Formato_04:	Lay-out/Formato_05:	N. of colors: 1	Color 1: NERO	Color 2:	Color 3:	Color 4:	Color 5:	NOTE TECNICHE PANT. 356
--	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------------	-------------------------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Aggiornamenti Documento/ Document Updatings	1		2		3		4		5	
	Data/Date:	PR:	Data/Date:	PR:	Data/Date:	PR:	Data/Date:	PR:	Data/Date:	PR:

COPYRIGHT / PROPRIETA' Pfizer Italia S.r.l.

DO NOT TAMPER - RETURN AFTER PRINTING / VIETATA LA MANOMISSIONE - RENDERE DOPO LA STAMPA

**LEGEND/LEGENDA:**

ARTWORK	ENGLISH	ITALIAN
Batch N°	Batch num.	Lotto
Mfg	Mfg. Date	Preparazione
Exp	Exp. Date	Scadenza



LPD Title: Exemestan tablets
LPD Date: Feb 15, 2016
Country: Vietnam
Reference SPC: UK SPC Reference SPC date: Jul-2015



AROMASIN®

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Không dùng quá liều chỉ định.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM:

AROMASIN®

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Mỗi viên nén chứa 25 mg exemestan.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao đường dùng theo đường uống.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Aromasin được chỉ định điều trị hỗ trợ đối với phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể oestrogen dương tính (EBC), sau 2 – 3 năm điều trị hỗ trợ ban đầu bằng tamoxifen.

Aromasin được chỉ định điều trị ung thư vú tiến triển ở phụ nữ sau khi mãn kinh theo sinh lý tự nhiên hoặc do các nguyên nhân khác sau khi điều trị bằng liệu pháp kháng oestrogen. Hiệu quả của thuốc không được thấy trên các bệnh nhân có thụ thể oestrogen âm tính.

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

Liều dùng

Người lớn và bệnh nhân lớn tuổi

Liều khuyến cáo của Aromasin là 1 viên 25mg x 1 lần/ngày, nên uống sau khi ăn.

LPD Title: Exemestan tablets
LPD Date: Feb 15, 2016
Country: Vietnam
Reference SPC: UK SPC Reference SPC date: Jul 2015

Ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, nên tiếp tục điều trị bằng Aromasin cho tới khi hoàn thành 5 năm điều trị với liệu pháp phối hợp môn hỗ trợ kết hợp tuần tự (tamoxifen rồi đến Aromasin), hoặc sớm hơn nếu xảy ra khối u tái phát.

Ở bệnh nhân ung thư vú tiến triển, nên tiếp tục điều trị với Aromasin cho tới khi sự phát triển của khối u đã rõ ràng.

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận (xem phần 5.2).

Bệnh nhân nhi

Không nên dùng cho trẻ em

4.3. Chống chỉ định

Viên nén Aromasin được chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 6.1, ở phụ nữ tiền mãn kinh và phụ nữ đang mang thai hoặc đang cho con bú.

4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Không nên dùng Aromasin cho phụ nữ bị rối loạn nội tiết tiền mãn kinh. Do đó, bất cứ khi nào thích hợp về mặt lâm sàng, cần xác định tình trạng rối loạn sau mãn kinh bằng cách thăm định nồng độ LH, FSH và oestradiol.

Cần dùng Aromasin thận trọng ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Viên Aromasin chứa sucrose và không nên dùng cho bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp là không dung nạp fructose, hấp thu kém glucose-galactose hoặc thiếu sucrase-isomaltase.

Viên Aromasin chứa methyl-p-hydroxybenzoat có thể gây ra các phản ứng dị ứng (có thể bị chậm).

Aromasin là chất làm giảm oestrogen mạnh, và đã quan sát thấy giảm tỷ trọng khoáng chất của xương (BMD) và tăng tỷ lệ gãy xương sau khi dùng thuốc (xem phần 5.1). Khi bắt đầu điều trị hỗ trợ với Aromasin, phụ nữ bị loãng xương hoặc có nguy cơ loãng xương nên được đánh giá cơ bản khoáng chất của xương ngay trước điều trị dựa trên hướng dẫn và thực hiện lâm sàng hiện tại. Bệnh nhân có bệnh tiến triển nên được đánh giá tỷ trọng khoáng chất của xương trên cơ sở từng trường hợp cụ thể. Mặc dù không có đủ dữ liệu cho thấy các ảnh hưởng của liệu pháp trong điều trị giảm tỷ trọng khoáng chất của xương do Aromasin, bệnh nhân được điều trị với Aromasin nên được theo dõi cẩn thận và điều trị hoặc dự phòng loãng xương nên được bắt đầu cho các bệnh nhân có nguy cơ.

Nên xem xét đánh giá thường xuyên nồng độ vitamin D 25 hydroxy trước khi bắt đầu điều trị bằng chất ức chế aromatase, do tỷ lệ thiếu hụt nghiêm trọng phổ biến ở phụ nữ mắc ung thư vú giai đoạn sớm. Phụ nữ bị thiếu Vitamin D nên được bổ sung Vitamin D.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Các bằng chứng trên *in vitro* cho thấy thuốc được chuyển hóa qua cytochrom P450 CYP 3A4, nhờ các enzym aldoketoreductase (xem phần 5.2) và không ức chế bất kỳ isoenzym CYP chính nào. Trong một nghiên cứu dược động học lâm sàng, sự ức chế đặc hiệu

LPD Title: Exemestan tablets
LPD Date: Feb 15, 2016
Country: Vietnam
Reference SPC: UK SPC Reference SPC date: Jul 2015

CYP3A4 bởi ketoconazole không gây ra ảnh hưởng rõ rệt nào đối với dược động học của exemestan.

Trong một nghiên cứu tương tác với rifampicin, một chất gây cảm ứng CYP450 mạnh, ở liều 600 mg hàng ngày và liều đơn exemestan 25 mg, AUC của exemestan giảm 54% và Cmax giảm 41%. Do chưa đánh giá được sự liên quan về mặt lâm sàng của tương tác này, việc dùng đồng thời với các thuốc, như rifampicin, thuốc chống co giật (ví dụ như phenytoin và carbamazepin) và các chế phẩm thảo dược chứa hypericum perforatum (St John's Wort) đã biết là gây cảm ứng CYP3A4 có thể giảm hiệu quả của Aromasin.

Nên dùng Aromasin thận trọng với các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4 và có khoảng điều trị hẹp. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng đồng thời Aromasin với các thuốc chống ung thư khác.

Không nên dùng đồng thời Aromasin với các thuốc chứa oestrogen do các thuốc này sẽ làm mất tác dụng dược lý của nó.

4.6. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Sử dụng trong thai kỳ

Không có dữ liệu lâm sàng về phụ nữ có thai tiếp xúc với Aromasin. Nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản (xem phần 5.3). Do đó Aromasin bị chống chỉ định cho phụ nữ mang thai.

Sử dụng trong thời kỳ cho con bú

Chưa biết exemestan có được bài tiết vào sữa người hay không. Không nên dùng Aromasin cho phụ nữ cho con bú.

Phụ nữ đang tiền mãn kinh hoặc có khả năng mang thai

Thầy thuốc cần thảo luận với bệnh nhân về sự cần thiết phải sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp với phụ nữ có khả năng mang thai bao gồm phụ nữ tiền mãn kinh hoặc mới sau mãn kinh, đến khi tình trạng sau mãn kinh của họ hoàn toàn ổn định (xem phần 4.3 và 4.4)

4.7. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Buồn ngủ, lơ mơ, suy nhược và chóng mặt đã được báo cáo khi dùng thuốc. Bệnh nhân nên được khuyến cáo rằng nếu gặp các tác dụng này thì khả năng thể chất và/hoặc tinh thần cần thiết để vận hành máy móc hoặc lái xe của họ có thể bị suy giảm.

4.8. Tác dụng không mong muốn

Qua tất cả các nghiên cứu lâm sàng, Aromasin nhìn chung được dung nạp tốt với liều tiêu chuẩn Aromasin 25mg/ngày, các tác dụng không mong muốn thường nhẹ hoặc vừa.

Tỷ lệ ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn là 7,4% trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được điều trị hỗ trợ với Aromasin sau khi dùng liệu pháp hỗ trợ ban đầu với tamoxifen. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nóng bừng (22%), đau khớp

(18%) và mệt mỏi (16%).

Tỷ lệ ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn là 2,8% trên tổng số bệnh nhân ung thư vú tiến triển. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nóng bừng (14%) và buồn nôn (12%).

Hiểu hết các tác dụng không mong muốn là do tác dụng thông thường về mặt dược lý của việc giảm oestrogen (ví dụ: nóng bừng).

Các báo cáo về tác dụng không mong muốn từ nghiên cứu lâm sàng và thực tế sau khi lưu hành thuốc được liệt kê dưới đây, phân loại theo hệ thống cơ quan và theo tần suất. Tần suất được quy ước như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), Không thường gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:	
Rất thường gặp	Giảm bạch cầu ^(**)
Thường gặp	Giảm tiểu cầu ^(**)
Chưa biết	Giảm số lượng tế bào lympho ^(**)
Rối loạn hệ miễn dịch:	
Không thường gặp	Quá mẫn
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:	
Thường gặp	Chán ăn
Rối loạn tâm thần:	
Rất thường gặp	Trầm cảm, mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh:	
Rất thường gặp	Đau đầu, chóng mặt
Thường gặp	Hội chứng ống cổ tay, dị cảm
Hiếm gặp	Lơ mơ
Rối loạn mạch:	
Rất thường gặp	Nóng bừng
Rối loạn tiêu hóa:	
Rất thường gặp	Đau bụng, buồn nôn
Thường gặp	Nôn, tiêu chảy, táo bón, khó tiêu
Rối loạn gan mật:	
Rất thường gặp	Tăng men gan, tăng bilirubin huyết, tăng phosphatase kiềm huyết
Hiếm gặp	Viêm gan ^(†) , viêm gan ứ mật ^(†)
Rối loạn da và mô dưới da:	
Rất thường gặp	Tăng tiết mồ hôi
Thường gặp	Rụng tóc, phát ban, mề đay, ngứa
Hiếm gặp	Ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính ^(†)
Rối loạn cơ xương và xương:	
Rất thường gặp	Đau khớp và cơ xương ^(*)

LPD Title: Exemestan tablets
LPD Date: Feb 15, 2016
Country: Vietnam
Reference SPC: UK SPC Reference SPC date: Jul 2015

Thường gặp	Gãy xương, loãng xương
Các rối loạn chung và tại vị trí điều trị:	
Rất thường gặp	Đau, mệt mỏi
Thường gặp	Phù ngoại biên, suy nhược

(*) Bao gồm: đau khớp, và đau với mật độ ít hơn ở các chi, viêm xương khớp, đau lưng, viêm khớp, đau cơ và cứng khớp.

(**) Giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu hiếm khi được báo cáo ở bệnh nhân mắc ung thư vú tiên triển. Đã quan sát thấy đôi khi giảm tế bào lympho ở khoảng 20% bệnh nhân được cho dùng Aromasin, đặc biệt là ở bệnh nhân bị giảm tế bào lympho từ trước; tuy nhiên, số lượng tế bào lympho trung bình ở các bệnh nhân này không thay đổi rõ rệt theo thời gian và không thấy mức tăng nhiễm vi rus tương ứng. Chưa quan sát thấy các tác dụng này ở các bệnh nhân được điều trị trong nghiên cứu ung thư vú giai đoạn sớm.

(*) Tần suất được tính theo quy tắc 3/X.

Bảng dưới đây thể hiện tần suất của các tác dụng không mong muốn và bệnh tật đã được định trước trong nghiên cứu ung thư vú giai đoạn sớm là Nghiên cứu Exemestan Liên nhóm (Intergroup Exemestane Study - IES), không phân biệt quan hệ nhân quả, được báo cáo ở các bệnh nhân được điều trị thử nghiệm và lên đến 30 ngày sau khi ngừng điều trị thử nghiệm.

Tác dụng không mong muốn và bệnh tật	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Nóng bừng	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Mệt mỏi	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Đau đầu	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Mất ngủ	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Tăng tiết mồ hôi	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Bệnh phụ khoa	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Chóng mặt	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Buồn nôn	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Loãng xương	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Xuất huyết âm đạo	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Các bệnh ung thư chủ yếu khác	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Nôn	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Rối loạn thị lực	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Nghẽn mạch do huyết khối	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Gãy xương do loãng xương	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Nhồi máu cơ tim	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Trong nghiên cứu IES, tần suất của các biến cố thiếu máu cục bộ tim trong nhóm điều trị bằng exemestan là 4,5% so với nhóm điều trị bằng tamoxifen là 4,2%. Không thấy chênh lệch rõ rệt đối với bất kỳ biến cố tim mạch riêng lẻ nào bao gồm tăng huyết áp (9,9% so với 8,4%), nhồi máu cơ tim (0,6% so với 0,2%) và suy tim (1,1% so với 0,7%).

Trong nghiên cứu IES, exemestan liên quan đến tỷ lệ tăng cholesterol trong máu cao hơn so với tamoxifen (3,7% so với 2,1%).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi riêng biệt về phụ nữ sau mãn kinh mắc ung thư vú giai đoạn sớm có nguy cơ thấp được điều trị với exemestan (N=73) hoặc giả dược (N=73) trong 24 tháng, exemestan liên quan đến mức giảm trung bình 7-9% cholesterol HDL trong huyết tương, so với mức tăng 1% ở giả dược. Cũng giảm 5-6% apolipoprotein A1 trong nhóm exemestan so với 0-2% ở giả dược. Tác dụng lên các thông số chất béo khác được phân tích (tổng cholesterol, cholesterol LDL, triglycerid, apolipoprotein-B và lipoprotein-a) tương đương nhau ở hai nhóm điều trị. Ý nghĩa lâm sàng của các kết quả này là không rõ ràng.

Trong nghiên cứu IES, quan sát thấy loét dạ dày ở tần suất cao hơn trong nhóm exemestan so với nhóm tamoxifen (0,7% so với <0,1%). Phần lớn bệnh nhân dùng exemestan bị loét dạ dày đã được điều trị đồng thời với các chất chống viêm không phải loại steroid và/hoặc có tiền sử bệnh.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi lưu hành thuốc là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi tỷ lệ lợi ích/ nguy cơ khi sử dụng thuốc.

4.9. Quá liều

Các nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành với Aromasin với liều đơn lên tới 800mg cho người tình nguyện là phụ nữ khỏe mạnh và liều 600mg/ngày với phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn tiến triển; những liều này được dung nạp tốt. Liều đơn Aromasin có thể dẫn đến các triệu chứng đe dọa tính mạng chưa được biết đến. Trên chuột cống và chó, con vật bị chết sau khi dùng liều đơn tương đương tương ứng với 2000 và 4000 lần liều được khuyến cáo ở người tính theo mg/m². Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi dùng quá liều mà phải điều trị triệu chứng. Chăm sóc hỗ trợ chung, bao gồm theo dõi thường xuyên các dấu hiệu sinh tồn và quan sát chặt chẽ bệnh nhân, được chỉ định.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: chất ức chế aromatase dạng steroid, chống tân sinh.

ATC: L02BG06

Cơ chế tác dụng

Exemestan là chất ức chế không thuận nghịch aromatase dạng steroid, có cấu trúc liên quan đến chất nền tự nhiên là androstenedion. Ở phụ nữ sau mãn kinh, các oestrogen được tạo thành chủ yếu từ sự chuyển đổi androgen thành oestrogen nhờ enzym aromatase trong các mô ngoại vi. Sự giảm tạo thành oestrogen do ức chế aromatase là một phương pháp điều trị

chọn lọc và hiệu quả cho trường hợp ung thư vú phụ thuộc hormon ở phụ nữ sau khi mãn kinh. Ở phụ nữ sau khi mãn kinh, Aromasin p.o. (dùng đường uống) làm giảm đáng kể nồng độ oestrogen trong huyết thanh, bắt đầu từ liều 5mg, sự giảm nồng độ oestrogen đạt được tối đa (> 90%) với liều 10 – 25mg. Ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sau mãn kinh, điều trị với liều 25mg/ngày, quá trình tạo oestrogen nhờ aromatase trong toàn bộ cơ thể giảm 98%.

Exemestan không có bất kỳ hoạt tính progestogen hay oestrogen nào. Hoạt tính androgen nhẹ có thể do dẫn chất 17-hydro, đã được quan sát thấy chủ yếu ở liều cao. Trong các thử nghiệm đa liều dùng hàng ngày, không xác định được ảnh hưởng nào của Aromasin tới sự sinh tổng hợp cortisol hay aldosteron của tuyến thượng thận, đo trước và sau khi tiến hành thử nghiệm ACTH, điều đó chứng tỏ tính chọn lọc của exemestan đối với các enzym khác liên quan đến con đường tổng hợp các hormon nhân steroid.

Do đó sự thay thế các glucocorticoid hoặc mineralocorticoid là không cần thiết. Đã quan sát thấy có sự gia tăng nhẹ, không phụ thuộc liều của nồng độ LH và FSH trong huyết thanh, thậm chí ở các liều thấp. Tuy nhiên, tác dụng này, dự kiến sẽ xảy ra với nhóm dược chất này và có thể là do kết quả của quá trình điều hòa ngược (feedback) của tuyến yên, do thuốc làm giảm oestrogen nên sẽ kích thích tuyến yên tiết gonadotropin (ở cả những phụ nữ sau khi mãn kinh).

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm

Trong thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi (Nghiên cứu Intergroup Exemestan [IES]), được thực hiện trên 4724 bệnh nhân ở giai đoạn sau mãn kinh có thụ thể oestrogen dương tính hoặc ung thư vú giai đoạn đầu chưa phát hiện, những bệnh nhân không còn bệnh sau khi dùng liệu pháp hỗ trợ tamoxifen trong 2 – 3 năm được chọn ngẫu nhiên để được điều trị bằng Aromasin (25mg/ngày) hoặc tamoxifen (20 hoặc 30mg/ngày) để hoàn thành hết 5 năm điều trị bằng liệu pháp hormon.

Theo dõi trung bình trong 52 tháng nghiên cứu IES

Sau khoảng thời gian điều trị trung bình khoảng 30 tháng và theo dõi trung bình khoảng 52 tháng, các kết quả cho thấy điều trị liên tục với Aromasin sau khi đã điều trị 2 đến 3 năm với liệu pháp tamoxifen cho sự tiến triển rõ rệt có ý nghĩa lâm sàng và thống kê về khoảng thời gian sống không mang bệnh (disease – free survival - DFS) so với việc dùng tiếp tục tamoxifen. Các phân tích cho thấy trong thời gian tiến hành nghiên cứu, Aromasin làm giảm nguy cơ tái phát ung thư vú tới 24% so với tamoxifen (tỷ số nguy cơ 0,76; p=0,00015). Lợi ích của exemestan đối với khoảng thời gian sống không mang bệnh so với tamoxifen là rõ ràng, dù là trong tình trạng có hạch hay dùng hóa trị liệu trước đó.

Aromasin cũng làm giảm rõ rệt nguy cơ bị ung thư vú đối bên (tỷ số nguy cơ 0,57; p = 0,04158).

Trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, quan sát thấy có xu hướng tăng tỷ lệ sống còn toàn bộ ở nhóm dùng exemestan (222 người chết) so với nhóm dùng tamoxifen (262 người chết) với tỷ số nguy cơ 0,85 (log-rank test: p = 0,07362), thể hiện ở việc giảm 15% nguy cơ tử vong với nhóm dùng exemestan. Quan sát thấy giảm rõ rệt về mặt thống kê 23% nguy cơ tử vong

LPD Title: Exemestan tablets
 LPD Date: Feb 15, 2016
 Country: Vietnam
 Reference SPC: UK SPC Reference SPC date: Jul 2015

(tỷ số nguy cơ cho tỷ lệ còn sống còn toàn bộ 0,77; kiểm định Wald: $p = 0,0069$) ở nhóm exemestan so với nhóm tamoxifen khi điều chỉnh cho các yếu tố tiên lượng đã được định trước (ví dụ như tình trạng ER, tình trạng có hạch, hóa trị trước đó, sử dụng HRT và sử dụng bisphosphonat).

Kết quả về hiệu quả chính trong 52 tháng ở tất cả các bệnh nhân (nhóm bệnh nhân dự định điều trị) và các bệnh nhân có thụ thể oestrogen dương tính

Quần thể đánh giá	Tác dụng của Exemestan /N (%)	Tác dụng của Tamoxifen /N (%)	Tỷ lệ nguy cơ (CI 95%)	Giá trị p*
Thời gian sống không mang bệnh^a				
Tất cả các bệnh nhân	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Bệnh nhân ER+	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Tỷ lệ mắc ung thư vú đối bên				
Tất cả các bệnh nhân	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Bệnh nhân ER+	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Thời gian sống không mang bệnh ung thư vú^b				
Tất cả các bệnh nhân	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Bệnh nhân ER+	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Thời gian sống không bị tái phát lan rộng^c				
Tất cả các bệnh nhân	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Bệnh nhân ER+	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Thời gian sống còn toàn bộ^d				
Tất cả các bệnh nhân	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Bệnh nhân ER+	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* K log-rank; bệnh nhân ER- = bệnh nhân có thụ thể oestrogen dương tính;
^a Thời gian sống không mang bệnh được xác định là thời gian kể từ khi điều trị tới khi xuất hiện lần đầu tiên của tái phát lan rộng hay khu trú, ung thư vú đối bên, hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào;
^b Thời gian sống không mang bệnh ung thư vú được xác định là thời gian kể từ khi điều trị tới khi xuất hiện đầu tiên của tái phát lan rộng hay khu trú, ung thư vú đối bên hoặc tử vong do ung thư vú;
^c Thời gian sống mà không bị tái phát lan rộng được xác định là thời gian kể từ khi điều trị tới khi xuất hiện đầu tiên của tái phát lan rộng hoặc tử vong do ung thư vú;
^d Thời gian sống toàn bộ được xác định là thời gian kể từ khi điều trị đến khi có biến cố tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

Trong phân tích bổ sung cho phân nhóm các bệnh nhân có thụ thể oestrogen dương tính hay ở tình trạng chưa biết, tỷ số nguy cơ cho tỷ lệ sống còn toàn bộ chưa điều chỉnh là 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$), thể hiện mức giảm rõ rệt về mặt lâm sàng và thống kê 17% ở nguy cơ tử vong.

Kết quả từ nghiên cứu phụ về xương IES cho thấy phụ nữ được điều trị với Aromasin sau 2

đến 3 năm điều trị bằng tamoxifen bị giảm với mức độ trung bình về tỷ trọng khoáng chất của xương. Trong nghiên cứu tổng thể, tỷ lệ gãy xương phát sinh trong điều trị được đánh giá trong thời gian điều trị 30 tháng cao hơn ở bệnh nhân được điều trị với Aromasin so với tamoxifen (tương ứng là 4,5% và 3,3%, $p = 0,038$).

Các kết quả từ một nghiên cứu phụ về nội mạc tử cung IES cho thấy sau 2 năm điều trị, ở bệnh nhân dùng Aromasin trung bình giảm 33% độ dày nội mạc tử cung trong khi ở nhóm điều trị bằng tamoxifen không có sự thay đổi đáng kể nào. Độ dày của nội mạc tử cung, được báo cáo khi bắt đầu điều trị, trở lại bình thường (<5 mm) ở 54% số bệnh nhân điều trị với Aromasin.

Theo dõi trung bình trong 87 tháng IES

Sau khoảng thời gian điều trị trung bình khoảng 30 tháng và theo dõi trung bình khoảng 87 tháng, các kết quả cho thấy điều trị liên tục với exemestan sau khi đã điều trị 2 đến 3 năm với liệu pháp tamoxifen cho sự tiến triển rõ rệt có ý nghĩa lâm sàng và thống kê về khoảng thời gian sống không mang bệnh (disease – free survival - DFS) so với việc dùng tiếp tục tamoxifen. Các kết quả cho thấy trong thời gian tiến hành nghiên cứu, Aromasin làm giảm rõ rệt nguy cơ tái phát ung thư vú tới 16% so với tamoxifen (tỷ số nguy cơ 0,84; $p=0,002$).

Nhìn chung, tác dụng có lợi của exemestan so với tamoxifen đối với DFS là rõ ràng bất kể tình trạng có hạch hay hóa trị trước đó hay liệu pháp hoóc môn. Sự rõ rệt về thống kê không duy trì được ở một số nhóm nhỏ có số mẫu nhỏ. Điều này thể hiện xu hướng cho thấy exemestan có lợi hơn ở bệnh nhân có nhiều hơn 9 hạch dương tính, hoặc hóa trị bằng CMF trước đó. Ở các bệnh nhân với tình trạng có hạch chưa biết, sự dụng liệu pháp hóa trị khác trước đó, cũng như tình trạng liệu pháp hoóc môn trước đó chưa biết/bị mất, quan sát thấy xu hướng rõ rệt không mang tính thống kê là tamoxifen có lợi hơn.

Ngoài ra, exemestan cũng kéo dài đáng kể thời gian sống không bị ung thư vú (tỷ số nguy cơ 0,82; $p = 0,00263$), và khoảng thời gian sống không tái phát bệnh (tỷ số nguy cơ 0,85; $p = 0,02425$).

Aromasin cũng làm giảm nguy cơ bị ung thư vú đối bên, mặc dù quan sát thấy hiệu quả về mặt thống kê không đáng kể trong quá trình nghiên cứu được quan sát này (tỷ số nguy cơ 0,74; $p = 0,12983$). Trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, quan sát thấy có xu hướng tăng tỷ lệ sống còn toàn bộ ở nhóm dùng exemestan (373 người chết) so với nhóm dùng tamoxifen (420 người chết) với tỷ số nguy cơ 0,89 (log-rank test: $p = 0,08972$), thể hiện ở việc giảm 11% nguy cơ tử vong với nhóm dùng exemestan. Khi điều chỉnh các yếu tố tiên lượng đã định trước (ví dụ như tình trạng ER, tình trạng có hạch, hóa trị trước đó, sử dụng HRT và sử dụng bisphosphonat), quan sát thấy mức giảm rõ rệt về mặt thống kê 18% nguy cơ tử vong (tỷ số nguy cơ cho tỷ lệ sống còn toàn bộ 0,82; kiểm định Wald: $p = 0,0082$) ở nhóm dùng exemestan so với nhóm dùng tamoxifen trong toàn bộ quần thể nghiên cứu.

Trong phân tích bổ sung đối với phân nhóm những bệnh nhân có thụ thể oestrogen dương tính hay ở tình trạng chưa phát hiện, tỷ lệ nguy cơ sống còn toàn bộ chưa hiệu chỉnh là 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), thể hiện ở sự giảm rõ rệt có ý nghĩa lâm sàng và thống kê 14% nguy cơ tử vong.

Các kết quả từ một nghiên cứu phụ trên xương cho thấy rằng điều trị bằng exemestan trong từ 2 - 3 năm sau 3 - 2 năm điều trị bằng tamoxifen đã làm tăng sự mất xương trong quá trình

điều trị (tỷ lệ % thay đổi trung bình so với ban đầu về mật độ xương ở thời điểm 36 tháng là -3,37 [ở xương sống], -2,96 [ở xương chậu] ở nhóm dùng exemestan và là -1,29 [ở xương sống], -2,02 [xương chậu] ở nhóm tamoxifen). Tuy nhiên vào cuối quá trình sau khi điều trị 24 tháng chỉ có những khác biệt nhỏ về mật độ xương so với ban đầu cho cả 2 nhóm điều trị, trong đó nhóm tamoxifen có mức giảm cuối cùng về mật độ xương ở tất cả các vị trí hơi cao hơn so với nhóm exemestan (tỷ lệ % thay đổi trung bình so với ban đầu về mật độ xương ở thời điểm 24 tháng sau điều trị là -2,17 [ở xương sống], -3,06 [ở xương chậu] ở nhóm dùng exemestan và là -3,44 [ở xương sống], -4,15 [xương chậu] ở nhóm tamoxifen).

Tổng số trường hợp gãy xương được báo cáo trong khi điều trị và trong quá trình theo dõi cao hơn rõ rệt ở nhóm exemestan so với tamoxifen (169 [7,3%] so với 122 [5,2%]; $p = 0,004$), nhưng không thấy khác biệt về số trường hợp gãy xương được báo cáo là do loãng xương.

Điều trị ung thư vú giai đoạn tiên tiến

Trong một thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, tương đương, có kiểm soát, với Aromasin ở liều dùng hàng ngày 25mg đã cho thấy có tác dụng kéo dài thời gian sống sót, thời gian tới khi tiến triển bệnh (Time to Progression - TTP), thời gian đến khi thất bại điều trị (Time to Treatment Failure - TTF) so với một liệu pháp điều trị bằng hormon chuẩn là megestrol acetat trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiên tiến sau giai đoạn mãn kinh, đã có tiến triển sau khi, hoặc trong khi điều trị với tamoxifen như liệu pháp hỗ trợ hoặc như điều trị đầu tay khi bệnh tiến triển.

5.2. Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống viên nén Aromasin, exemestan được hấp thu nhanh chóng. Tỷ lệ thuốc được hấp thu tại đường tiêu hóa lớn. Chưa biết được sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc ở người, tuy nhiên, sinh khả dụng được dự đoán là sẽ bị hạn chế do ảnh hưởng lớn của chuyển hóa qua gan lần đầu. Cũng vì ảnh hưởng tương tự như vậy mà sinh khả dụng tuyệt đối trên chuột cống và chó là 5%. Sau khi dùng liều đơn 25mg, nồng độ tối đa trong huyết thanh là 18 ng/mL, đạt được sau 2 giờ. Khi uống kèm với thức ăn, sinh khả dụng tăng lên khoảng 40%.

Phân bố

Thể tích phân bố của exemestan, không hiệu chỉnh cho sinh khả dụng đường uống, là khoảng 20.000 L. Dược động học là tuyến tính và thời gian bán thải cuối là 24h. 90% thuốc liên kết với protein huyết tương và không phụ thuộc vào nồng độ thuốc.

Exemestan và các chất chuyển hóa của nó không liên kết với hồng cầu.

Exemestan không tích lũy theo cách thức ngoài dự kiến khi dùng liều lặp lại.

Thải trừ

Exemestan được chuyển hóa nhờ quá trình oxy hóa nhóm methylen tại vị trí số 6 nhờ isoenzym CYP3A4 và/hoặc sự khử nhóm 17-keto nhờ enzym aldoketoreductase rồi kết hợp lại. Độ thanh thải của exemestan là khoảng 500 L/h không hiệu chỉnh cho sinh khả dụng đường uống (CL/F).

Các chất chuyển hóa không còn hoạt tính hoặc ức chế aromatase thấp hơn chất mẹ.

Lượng bài tiết không đổi trong nước tiểu là 1% liều thuốc. Trong nước tiểu và phân các lượng tương đương (40%) exemestan có gắn ^{14}C bị thải trừ trong vòng một tuần.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Tuổi tác

Không quan sát thấy sự liên quan rõ rệt giữa tuổi tác của đối tượng và nồng độ Aromasin trong cơ thể.

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/phút}$) nồng độ exemestan trong cơ thể cao hơn 2 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Do đặc tính an toàn của exemestan, không cần điều chỉnh liều dùng.

Bệnh nhân suy gan

Ở bệnh nhân suy gan vừa đến nặng, nồng độ exemestan trong cơ thể cao hơn 2 – 3 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Do đặc tính an toàn của exemestan, không cần điều chỉnh liều dùng.

5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Nghiên cứu độc tính

Các phát hiện trong các nghiên cứu về độc tính với liều nhắc lại ở chuột cống và chó thường có thể quy cho tác dụng dược lý của exemestan, như ảnh hưởng đến cơ quan sinh sản và cơ quan phụ. Các độc tính khác (trên gan, thận hoặc hệ thần kinh trung ương) đã được ghi nhận chỉ ở mức nồng độ được coi là đủ để đạt tới nồng độ tối đa ở người và được xác định là rất ít liên quan đến việc sử dụng trên lâm sàng.

Khả năng gây đột biến

Exemestan không gây đột biến gen trên vi khuẩn (thử nghiệm Ames), trên tế bào chuột đồng Trung Quốc V79, trên tế bào gan chuột cống hay trên thử nghiệm nhân sinh sản trên chuột nhắt. Mặc dù exemestan là thuốc gây đột biến gen trên tế bào lympho trên *in vitro*, nhưng trong 2 nghiên cứu *in vivo*, thuốc không gây đột biến gen.

Độc tính sinh sản

Exemestan làm nhiễm độc cho phôi của chuột cống và thỏ ở nồng độ trong cơ thể tương tự như nồng độ thu được ở người khi dùng 25 mg/ngày. Không có bằng chứng gây quái thai.

Khả năng gây ung thư

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư của thuốc trên chuột cống cái trong 2 năm, không thấy có các khối u liên quan đến điều trị. Trên chuột cống đực, nghiên cứu kết thúc ở tuần 92, do chuột chết vì bệnh thận mạn tính. Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư trên chuột nhắt trong vòng 2 năm, nhận thấy có sự tăng tỷ lệ u tân sinh ở gan ở cả giống đực và cái ở liều trung bình và cao (150 và 450 mg/kg/ngày). Kết quả này được cho là liên quan đến sự cảm ứng các enzym ty thể ở gan, ảnh hưởng này đã được thấy trên chuột nhắt

nhưng không thấy trên các nghiên cứu lâm sàng. Tăng tỷ lệ u tuyến tại ống thận đã được ghi nhận trên chuột đực ở liều cao (450 mg/kg/ngày). Thay đổi này được coi là đặc hiệu cho giống và giới và xuất hiện ở liều cho nồng độ trong máu cao gấp 63 lần nồng độ ở liều điều trị ở người. Không có ảnh hưởng nào ở trên đực coi là có liên quan về mặt lâm sàng đến việc điều trị exemestan cho bệnh nhân.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Hydrated colloidal silica, crospovidon, hypromellose, light magnesi carbonat, magnesi stearat, mannitol, cellulose vi tinh thể, methyl para-hydroxybenzoat, macrogol 6000, polysorbat 80, polyvinyl alcohol, nhũ tương Simethicon, natri starch glycolat loại A, sucrose, titan dioxyd, nước tinh khiết, sáp cetyl ester, talc, sáp carnauba, shellac, ethyl alcohol, isobutyl alcohol, sắt oxyd.

6.2. Tương kỵ

Không có

6.3. Thời hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ẩm.

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói*

Hộp 2 vi x 15 viên nén bao đường.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

Nhà sản xuất: Pfizer Italia S.R.L.

Localita Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno (AP)

®Nhãn hiệu đã đăng ký



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

LPD Date: Feb 15, 2016

Reference UK SPC date: Jul 2015