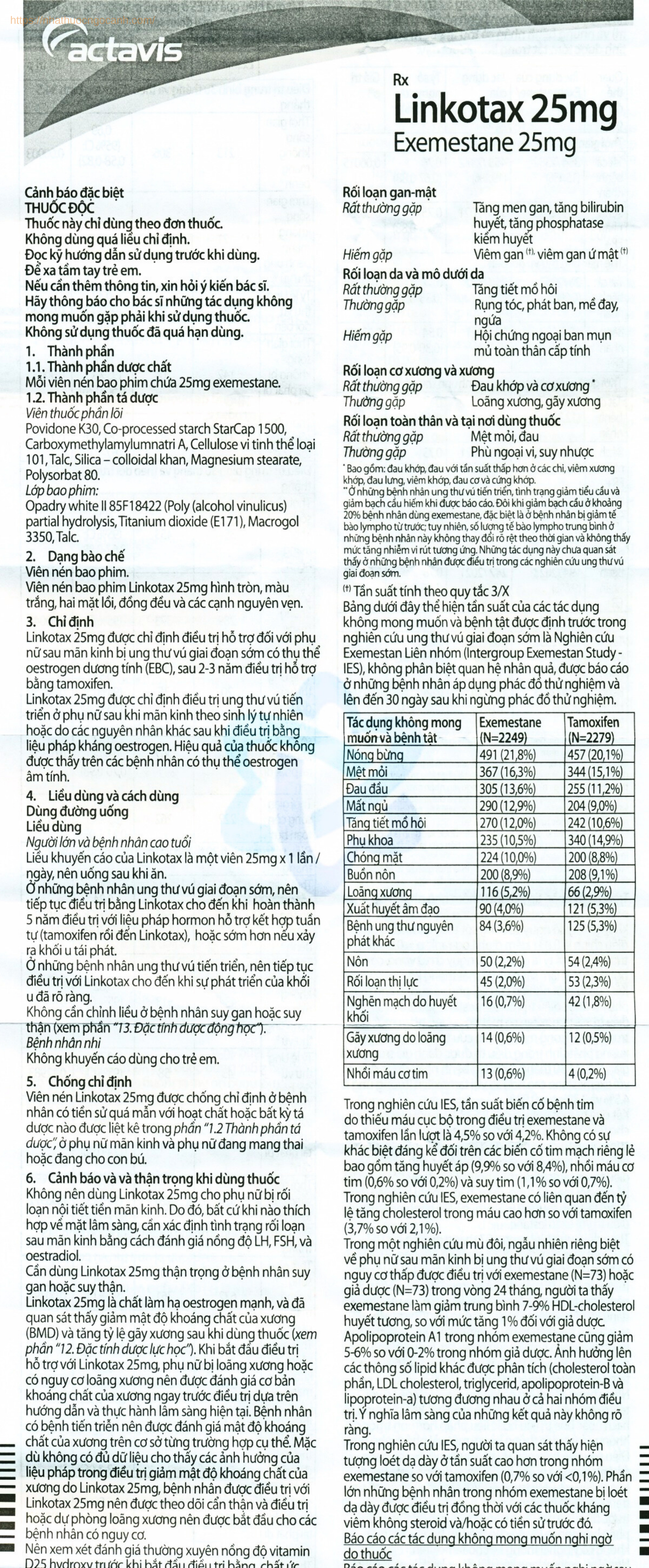




Cảnh báo đặc biệt

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Không dùng quá liều chỉ định.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

Hãy 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.

1. Thành phần

1.1. Thành phần dược chất

Mỗi viên nén bao phim chứa 25mg exemestane.

1.2. Thành phần tá dược

Viên thuốc phân lõi

Povidone K30, Co-processed starch StarCap 1500, Carboxymethylamylumnatri A, Cellulose vi tinh thể loại 101, Talc, Silica – colloidal khan, Magnesium stearate, Polysorbat 80.

Lớp bao phim:

Opadry white II 85F18422 (Poly (alcohol vinulicus) partial hydrolysis, Titanium dioxide (E171), Macrogol 3350, Talc.

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim Linkotax 25mg hình tròn, màu trắng, hai mặt lõi, đồng đều và các cạnh nguyên vẹn.

3. Chỉ định

Linkotax 25mg 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 bằng tamoxifen.

Linkotax 25mg 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. Liều dùng và cách dùng

Dùng đường uống

Liều dùng

Người lớn và bệnh nhân cao tuổi

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

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

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

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận (xem phần “13. Đặc tính dược động học”).

Bệnh nhân nhi

Không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

5. Chống chỉ định

Viên nén Linkotax 25mg được chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần “1.2 Thành phần tá dược”, ở phụ nữ mãn kinh và phụ nữ đang mang thai hoặc đang cho con bú.

6. Cảnh báo và và thận trọng khi dùng thuốc

Không nên dùng Linkotax 25mg 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 đánh giá nồng độ LH, FSH, và oestradiol.

Cần dùng Linkotax 25mg thận trọng ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

Linkotax 25mg là chất làm hạ oestrogen mạnh, và đã quan sát thấy giảm mật độ khoáng chất của xương (BMD) và tăng tỷ lệ gãy xương sau khi dùng thuốc (xem phần “12. Đặc tính dược lực học”). Khi bắt đầu điều trị hỗ trợ với Linkotax 25mg, 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 hành lâm sàng hiện tại. Bệnh nhân có bệnh tiến triển nên được đánh giá mật độ 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 mật độ khoáng chất của xương do Linkotax 25mg, bệnh nhân được điều trị với Linkotax 25mg 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 D25 hydroxy trước khi bắt đầu điều trị bằng chất ức

Rx

Linkotax 25mg

Exemestane 25mg

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

Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính

Rối loạn cơ xương và xương

Rất thường gặp

Đau khớp và cơ xương *

Thường gặp

Loãng xương, gãy xương

Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc

Rất thường gặp

Mệt mỏi, đau

Thường gặp

Phù ngoại vi, suy nhược

* Bao gồm: đau khớp, đau với tần suất thấp hơn ở các chi, viêm xương khớp, đau lưng, viêm khớp, đau cơ và cứng khớp.

† Ở những bệnh nhân ung thư vú tiến triển, tình trạng giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hiếm khi được báo cáo. Đôi khi giảm bạch cầu ở khoảng 20% bệnh nhân dùng exemestane, đặc biệt là ở bệnh nhân bị giảm tế bào lympho từ trước; tuy nhiên, số lượng tế bào lympho trung bình ở những bệnh nhân này không thay đổi rõ rệt theo thời gian và không thấy mức tăng nhiễm vi rút tương ứng. Những tác dụng này chưa quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị trong các nghiên cứu ung thư vú giai đoạn sớm.

^(†) Tần suất tính theo quy tắc 3/X

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

Tác dụng không mong muốn và bệnh tật	Exemestane (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%)
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%)
Bệnh ung thư nguyên phát 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 biến cố bệnh tim do thiếu máu cục bộ trong điều trị exemestane và tamoxifen lần lượt là 4,5% so với 4,2%. Không có sự khác biệt đáng kể đối trên các biến cố tim mạch riêng lẻ 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, exemestane có liên quan đến tỷ lệ tăng cholesterol trong máu cao hơn so với tamoxifen (3,7% so với 2,1%).

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên riêng biệt về phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có nguy cơ thấp được điều trị với exemestane (N=73) hoặc giả dược (N=73) trong vòng 24 tháng, người ta thấy exemestane làm giảm trung bình 7-9% HDL-cholesterol huyết tương, so với mức tăng 1% đối với giả dược. Apolipoprotein A1 trong nhóm exemestane cũng giảm 5-6% so với 0-2% trong nhóm giả dược. Ảnh hưởng lên các thông số lipid khác được phân tích (cholesterol toàn phần, LDL cholesterol, triglycerid, apolipoprotein-B và lipoprotein-a) tương đương nhau ở cả hai nhóm điều trị. Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả này không rõ ràng.

Trong nghiên cứu IES, người ta quan sát thấy hiện tượng loét dạ dày ở tần suất cao hơn trong nhóm exemestane so với tamoxifen (0,7% so với <0,1%). Phần lớn những bệnh nhân trong nhóm exemestane bị loét dạ dày được điều trị đồng thời với các thuốc kháng viêm không steroid và/hoặc có tiền sử trước đó.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ do thuốc

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ do thuốc

https://maithuocngocanh.com/

phụ nữ mắc ung thư vú giai đoạn sớm. Những phụ nữ thiếu vitamin D nên được bổ sung vitamin D.

7. Phụ nữ có thai và cho con bú

+ Mang thai
Không có dữ liệu lâm sàng về phụ nữ có thai tiếp xúc với Linkotax 25mg. Nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Do đó Linkotax 25mg bị chống chỉ định cho phụ nữ mang thai.

+ Cho con bú
Chưa biết exemestane có được bài tiết vào sữa người hay không. Không nên dùng Linkotax 25mg cho phụ nữ đang cho con bú.

+ Phụ nữ đang tiền mãn kinh hoặc có khả năng mang thai
Bác sĩ 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 “5. Chống chỉ định” và phần “6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, 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.

9. Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác

Các bằng chứng trên *in vitro* cho thấy thuốc được chuyển hóa qua cytochrome P450 CYP3A4, nhờ các enzyme aldoketoreductase (xem phần “13. Đặc tính dược động học”) và không ức chế bất kỳ isoenzym CYP chính nào. Trong một nghiên cứu dược động học lâm sàng, sự ức chế đặc hiệu CYP 3A4 bởi ketoconazol không gây ra ảnh hưởng rõ rệt nào đối với dược động học của exemestane.

Trong một nghiên cứu tương tác với rifampicin, một chất gây cảm ứng CYP450 mạnh, ở liều 600mg hàng ngày và liều đơn exemestane 25mg, AUC của exemestane giảm 54% và C_{max} 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 carbamazepine) và các chế phẩm thảo dược chứa *Hypericum perforatum* (St John’s Wort) đã biết là chất gây cảm ứng CYP 3A4 có thể giảm hiệu quả của Linkotax 25mg.

Nên dùng Linkotax 25mg thận trọng với các thuốc được chuyển hóa qua CYP 3A4 và có khoảng điều trị hẹp. Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng đồng thời Linkotax 25mg với các thuốc chống ung thư khác.

Không nên dùng đồng thời Linkotax 25mg với các thuốc có chứa oestrogen do các thuốc này sẽ làm mất tác dụng dược lý của nó.

10. Tác dụng không mong muốn

Nhìn chung, Linkotax 25mg được dung nạp tốt trong các nghiên cứu lâm sàng với liều chuẩn 25mg/ngày, các tác dụng không mong muốn thường nhẹ hoặc vừa.

Tỉ 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 Linkotax 25mg sau khi dùng liệu pháp hỗ trợ ban đầu với tamoxifen. Những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là nóng bừng (22%), đau khớp (18%) và mệt mỏi (16%).

Tỉ 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%).

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

Dưới đây là các tác dụng không mong muốn được phân loại theo hệ thống cơ quan và theo tần suất. Tần suất được qui ước như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1 / 10); Thường gặp (1 / 100 ≤ ADR < 1/10); Ít gặp (1 / 1000 ≤ ADR < 1/100); Hiếm gặp (1 / 10000 ≤ ADR < 1 / 1000); Rất hiếm gặp (ADR < 1 / 10000); Chưa rõ (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 rõ	Giảm số lượng bạch cầu lympho**

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Ít gặp	Quá mẫn
--------	---------

Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp	Chán ăn
------------	---------

Rối loạn tâm thần

Rất thường gặp	Mất ngủ, trầm cảm
----------------	-------------------

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 máu

Rất thường gặp	Nóng bừng
----------------	-----------

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp	Đau bụng, buồn nôn
Thường gặp	Ói mửa, táo bón, khó tiêu, tiêu chảy

Khi lưu hành thuốc rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi tỷ lệ lợi ích/nguy cơ khi sử dụng thuốc. Báo cáo các tác dụng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi tác dụng có hại của thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí

Các nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành với exemestane với liều đơn lên đến 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 dùng này được dung nạp tốt. Liều đơn exemestane 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.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Các chất kháng hormon và các chất liên quan.

Mã ATC: L02BG06

Exemestane là chất ức chế không thuận nghịch men 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 của androgen thành oestrogen nhờ enzym aromatase trong các mô ngoại vi. Sự giảm tạo thành oestrogen do ức chế enzym aromatase là một liệu pháp điều trị chọn lọc và hiệu quả cho trường hợp ung thư vú phụ thuộc hormon ở phụ nữ sau mãn kinh. Ở phụ nữ sau khi mãn kinh, Exemestan (dùng đường uống) làm giảm đáng kể nồng độ oestrogen trong huyết thanh, bắt đầu với liều 5mg, sự giảm nồng độ oestrogen đạt được tối đa (>90%) với liều dùng 10 - 25mg. Ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sau mãn kinh được điều trị với liều 25mg mỗi ngày, quá trình tạo oestrogen nhờ aromatase trong toàn bộ cơ thể giảm 98%.

Exemestane không có bất kỳ hoạt tính của progesteron hay oestrogen. Có hoạt tính androgen nhẹ, có thể do chất dẫn xuất 17-hydro, được ghi nhận chủ yếu ở liều cao. Trong các thử nghiệm đa liều dùng hàng ngày, exemestane không gây ảnh hưởng lên quá trình sinh tổng hợp cortisol và aldosterol của tuyến thượng thận, được đo trước và sau xét nghiệm ACTH, kết quả này chứng minh tính chọn lọc của thuốc đối với các enzym khác có liên quan đến con đường tổng hợp các hormon nhân steroid.

Vì vậy không cần thiết phải thay thế glucocorticoid hoặc mineralocorticoid. Một sự gia tăng nhẹ LH và FSH huyết thanh không lệ thuộc liều đã được ghi nhận, thậm chí ở liều thấp. Tuy nhiên sự gia tăng này có thể do nhóm dược lý và là do kết quả của quá trình điều hòa ngược (feedback) của tuyến yên do giảm nồng độ oestrogen nên sẽ kích thích tuyến yên tiết gonadotropin (ở cả những phụ nữ sau mãn kinh).

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn sớm

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm (IES) được thực hiện ở 4724 bệnh nhân mãn kinh bị ung thư vú 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 bằng tamoxifen từ 2 đến 3 năm được ngẫu nhiên sử dụng exemestan 25mg/ngày hoặc tamoxifen 20 hoặc 30 mg/ngày để hoàn tất 5 năm điều trị bằng liệu pháp hormon.

Theo dõi trung bình trong 52 tháng nghiên cứu IES
Sau thời gian điều trị trung bình khoảng 30 tháng và thời gian theo dõi trung bình khoảng 52 tháng, kết quả cho thấy việc điều trị liên tục với exemestane sau 2 đến 3 năm điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen có nhiều cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng và thống kê đối với tỷ lệ sống sót không bệnh lý (DFS) so với việc tiếp tục điều trị bằng tamoxifen. Theo phân tích cho thấy trong thời gian nghiên cứu có quan sát, exemestane làm giảm nguy cơ tái phát ung thư vú xuống còn 24% so với tamoxifen (tỷ số nguy cơ 0,76; p=0,00015). Tác động có lợi của exemestane so với tamoxifen về tỷ lệ DFS rất rõ ràng, bất kể tình trạng có hạch hay dùng hóa trị liệu trước đó.

Exemestan cũng làm giảm đáng kể nguy cơ mắc ung thư vú ở bên đối diện (tỷ số nguy cơ 0,57; p=0,04158). Trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, ghi nhận xu hướng sống còn toàn bộ được cải thiện đối với exemestane (222 trường hợp tử vong) so với tamoxifen (262 trường hợp tử vong) với tỷ số nguy cơ 0,85 (kiểm định log-rank: p=0,07362), tương ứng với việc làm giảm 15% nguy cơ tử vong đối với exemestane. Người ta ghi nhận giảm tỷ lệ nguy cơ tử vong có ý nghĩa thống kê là 23% (tỷ số nguy cơ cho tỷ lệ sống còn toàn bộ là 0,77; kiểm định Wald chi square: p=0,0069) đối với exemestane so với tamoxifen khi điều chỉnh các yếu tố tiên lượng được xác định trước (nghĩa là tình trạng ER, tình trạng có hạch, hóa trị liệu trước đó, sử dụng HRT và sử dụng các bisphosphonate).

Kết quả về hiệu quả chính trong 52 tháng ở tất cả những bệnh nhân (nhóm bệnh nhân dự định điều trị) và những bệnh nhân có thụ thể oestrogen dương tính được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Quần thể đánh giá	Tác dụng của Exemestane/ N(%)	Tác dụng của Tamoxifen/ N(%)	Tỷ số nguy cơ (CI 95%)	Giá trị p*
Thời gian sống không mang bệnh ^a				
Tất cả 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 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 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 di căn ^c				
Tất cả 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 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

*Kiểm định Log-rank; bệnh nhân ER+ = những 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 đến khi xuất hiện lần đầu tiên của tái phát khu trú hay di căn, 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 khu trú hay di căn, ung thư vú đối bên hoặc tử vong do ung thư vú;
^c Thời gian sống mà không bị tái phát di căn được xác định là thời gian kể từ khi điều trị cho đến khi xuất hiện lần đầu tiên của tái phát di căn hoặc tử vong do ung thư vú;
^d Thời gian sống còn 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 một phân tích khác ở nhóm nhỏ những bệnh nhân có thụ thể oestrogen dương tính hoặc tình trạng không rõ, tỷ số nguy cơ sống sót toàn bộ không được điều chỉnh là 0,83 (kiểm định Log-rank: p = 0,04250), tương ứng với tỷ lệ giảm 17% nguy cơ tử vong, có ý nghĩa về mặt lâm sàng và về mặt thống kê.

Kết quả từ một nghiên cứu IES phụ về xương cho thấy phụ nữ được điều trị với exemestane sau 2 đến 3 năm điều trị với tamoxifen có mật độ xương giảm mức độ trung bình. Trong một nghiên cứu tổng thể, tỷ lệ gãy xương phát sinh trong điều trị được đánh giá trong thời gian điều trị 30 tháng ở những bệnh nhân được điều trị với exemestane cao hơn so với tamoxifen (tương ứng là 4,5% và 3,3%; p = 0,038).

Kết quả từ một nghiên cứu IES phụ về nội mạc tử cung cho thấy rằng sau 2 năm điều trị, bề dày nội mạc tử cung giảm trung bình 33% ở những bệnh nhân được điều trị với exemestane so với những bệnh nhân được điều trị với tamoxifen mà không có sự thay đổi đáng kể. Bề dày nội mạc tử cung, được báo cáo khi bắt đầu điều trị, trở lại bình thường (<5mm) ở 54% bệnh nhân được điều trị với exemestane.

Theo dõi trung bình trong 87 tháng nghiên cứu IES

Sau một thời gian điều trị trung bình khoảng 30 tháng và theo dõi trung bình khoảng 87 tháng, kết quả cho thấy việc điều trị tuân tự với exemestane sau 2 đến 3 năm điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen có nhiều cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng và thống kê đối với tỷ lệ DFS so với tiếp tục điều trị bằng tamoxifen. Kết quả cho thấy trong giai đoạn nghiên cứu quan sát, exemestane 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 exemestane so với tamoxifen về tỷ lệ DFS là rất rõ ràng bất kể tình trạng có hạch hoặc hóa trị liệu hoặc liệu pháp hormon trước đó. Không có ý nghĩa thống kê với một vài nhóm nhỏ hơn. Điều này cho thấy nên ưu tiên sử dụng exemestane ở bệnh nhân có nhiều hơn 9 hạch dương tính, hoặc hóa trị liệu với CMF trước đó. Với các bệnh nhân có tình trạng có hạch không rõ ràng, hoặc hóa trị liệu khác trước đó cũng như tình trạng chưa biết/bị thiếu liệu pháp hormon trước đó cho thấy xu hướng kết quả không có ý nghĩa thống kê cho tamoxifen.

Kết quả hiệu quả từ IES ở phụ nữ mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm (ITT)

	Số biến cố		Tỷ số nguy cơ	
	Exemestane	Tamoxifen	Tỷ số nguy cơ	Giá trị p*
Điều trị trung bình 30 tháng và theo dõi trung bình 34,5 tháng				
Thời gian sống không mang bệnh ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Thời gian sống không mang bệnh ung thư vú ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Tỷ lệ Ung thư vú đối bên	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Thời gian sống không bị tái phát di căn ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Thời gian sống còn toàn bộ ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Điều trị trung bình 30 tháng và theo dõi trung bình 52 tháng				
Thời gian sống không mang bệnh ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Thời gian sống không mang bệnh ung thư vú ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Tỷ lệ Ung thư vú đối bên	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Thời gian sống không bị tái phát di căn ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Thời gian sống còn toàn bộ ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Điều trị trung bình 30 tháng và theo dõi trung bình 87 tháng				
Thời gian sống không mang bệnh ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Thời gian sống không mang bệnh ung thư vú ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Tỷ lệ Ung thư vú đối bên	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Thời gian sống không bị tái phát di căn ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Thời gian sống còn toàn bộ ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Điều trị trung bình 30 tháng và theo dõi trung bình 119 tháng				
Thời gian sống không mang bệnh ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Thời gian sống không mang bệnh ung thư vú ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Tỷ lệ Ung thư vú đối bên	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Thời gian sống không bị tái phát di căn ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213

https://nhathuocquocai.com

không bị ung thư vú (tỷ số nguy cơ 0,82; p = 0,00205), và khoảng thời gian sống không tái phát di căn (tỷ số nguy cơ 0,85; p = 0,02425).

Exemestane cũng làm giảm nguy cơ ung thư vú đối bên, mặc dù hiệu quả không có ý nghĩa thống kê trong quá trình của nghiên cứu quan sát này (tỷ số nguy cơ 0,74; p = 0,12983). Trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, quan sát được xu hướng tăng tỷ lệ sống còn toàn bộ ở nhóm dùng exemestane (373 ca tử vong) so với tamoxifen (420 ca tử vong) với tỷ số nguy cơ 0,89 (kiểm định Log-rank: p = 0,08972), giảm 11% nguy cơ tử vong đối với nhóm dùng exemestane. Khi điều chỉnh các yếu tố tiên lượng được xác định trước (như tình trạng ER, tình trạng có hạch, hóa trị liệu trước đó, sử dụng HRT và sử dụng các bisphosphonate), giảm rõ rệt nguy cơ tử vong về mặt thống kê 18% (tỷ số nguy cơ cho tỷ lệ sống còn toàn bộ 0,82; kiểm định Wald chi square: p = 0,0082) ở nhóm dùng exemestane so với nhóm dùng tamoxifen trong toàn bộ quần thể nghiên cứu.

Trong một phân tích bổ sung với các bệnh nhân có thụ thể oestrogen dương tính hoặc ở tình trạng chưa phát hiện, tỷ số nguy cơ sống còn toàn bộ chưa hiệu chỉnh là 0,86 (kiểm định Log-rank: p = 0,04262) thể hiện sự giảm nguy cơ tử vong có ý nghĩa về mặt lâm sàng và thống kê 14%.

Kết quả một nghiên cứu phụ về ảnh hưởng trên xương chỉ ra việc điều trị với exemestane khoảng 2 đến 3 năm sau khi điều trị 3 đến 2 năm với tamoxifen làm giảm mật độ xương (tỷ lệ phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu về mật độ xương ở thời điểm 36 tháng là: -3,37 [cột sống], - 2,96 [xương chậu] ở nhóm dùng exemestane và -1,29 [cột sống]; -2,02 [xương chậu] ở nhóm dùng tamoxifen). Tuy nhiên kết thúc giai đoạn điều trị sau 24 tháng có khác biệt nhỏ về mật độ xương so với ban đầu của hai nhóm điều trị, nhóm tamoxifen có mức giảm cuối cùng về mật độ xương ở tất cả các vị trí hơi cao hơn so với nhóm dùng exemestan (tỷ lệ phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu về mật độ xương ở thời điểm 24 tháng sau điều trị là: -2,17 [cột sống]; -3,06 [xương chậu] với nhóm dùng exemestane và -3,44 [cột sống]; -4,15 [xương chậu] đối với nhóm dùng tamoxifen).

Tổng số trường hợp gãy xương được báo cáo trong thời gian điều trị và theo dõi thì nhóm sử dụng exemestane cao hơn đáng kể so với nhóm sử dụng tamoxifen (169 [7,3%] so với 122 [5,2%]; p = 0,004), tuy nhiên không có sự khác biệt về số trường hợp gãy xương được báo cáo là do loãng xương.

Theo dõi trung bình 119 tháng nghiên cứu IES

Sau thời gian điều trị trung bình khoảng 30 tháng và theo dõi trung bình khoảng 119 tháng, kết quả cho thấy việc điều trị tuần tự exemestane sau 2 đến 3 năm điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen có những cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng và thống kê đối với DFS so với việc tiếp tục điều trị bằng tamoxifen. Theo phân tích cho thấy, trong thời gian nghiên cứu quan sát exemestane làm giảm nguy cơ tái phát ung thư vú xuống còn 14% so với tamoxifen (tỷ số nguy cơ 0,86, p = 0,00393). Tác động có lợi của exemestane so với tamoxifen trên tỷ lệ DFS rất rõ ràng bất kể tình trạng có hạch và hóa trị liệu trước đó.

Exemestane cũng kéo dài đáng kể thời gian sống không bị ung thư vú (tỷ số nguy cơ 0,83; p < 0,00152), khoảng thời gian sống không tái phát di căn (tỷ số nguy cơ 0,86; p = 0,02213).

Exemestane cũng làm giảm nguy cơ bị ung thư vú đối bên, mặc dù hiệu quả không có ý nghĩa thống kê trong giai đoạn quan sát này (tỷ số nguy cơ 0,75; p = 0,10707). Trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, tỷ lệ sống còn khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, 467 ca tử vong (19,9%) xảy ra ở nhóm exemestane và 510 ca tử vong (21,5%) ở nhóm tamoxifen (tỷ số nguy cơ 0,91; p = 0,15737, không điều chỉnh cho nhiều thử nghiệm). Đối với nhóm bệnh nhân nhỏ có thụ thể oestrogen dương tính hoặc tình trạng chưa rõ tỷ số nguy cơ sống sót không điều chỉnh là 0,89 (kiểm định Log-rank: p = 0,07881) trong nhóm exemestane so với nhóm tamoxifen.

Trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, nguy cơ tử vong giảm đáng kể 14% (tỷ số nguy cơ sống còn toàn bộ (OS) là 0,86; kiểm định Wald chi square: p = 0,0257) đối với exemestane so với tamoxifen khi điều chỉnh các yếu tố tiên lượng được xác định trước (như tình trạng ER, tình trạng có hạch, hóa trị liệu trước đó, sử dụng HRT và sử dụng các bisphosphonate).

Một tỷ lệ thấp hơn mắc các bệnh ung thư khác (không phải ung thư vú) quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng exemestane so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng tamoxifen (9,9% so với 12,4%).

Trong nghiên cứu chính, theo dõi tất cả đối tượng trong trung bình 119 tháng (0 – 163,94), thời gian điều trị trung bình trong 30 tháng (0 - 40,41), tỷ lệ gãy xương được báo cáo trên 169 (7,3%) bệnh nhân trong nhóm sử dụng exemestane so với 122 (5,2%) bệnh nhân trong nhóm sử dụng tamoxifen (p = 0,004).

sống còn toàn bộ ^d	467	510	(95% CI: 0,81-1,04)	0,15/37
-------------------------------	-----	-----	---------------------	---------

CI = khoảng tin cậy; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat.

^a Thời gian sống không mang bệnh được xác định là thời gian kể từ khi điều trị đến khi xuất hiện lần đầu tiên của tái phát khu trú hoặc di căn, 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 khu trú hay di căn, ung thư vú đối bên hoặc tử vong do ung thư vú;

^c Thời gian sống mà không bị tái phát di căn được xác định là thời gian kể từ khi điều trị cho đến khi xuất hiện lần đầu tiên của tái phát di căn hoặc tử vong do ung thư vú;

^d Thời gian sống còn 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.

Điều trị ung thư vú tiến triển

Trong một thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng, ngẫu nhiên và được đánh giá như nhau, với liều dùng 25mg exemestane mỗi ngày đã chứng minh hiệu quả kéo dài thời gian sống. Thời Gian Tiến Triển (TTP), Thời Gian Điều Trị Thất Bại (TTF) có ý nghĩa về mặt thống kê so với trị liệu chuẩn bằng hormon là megestrol acetat ở những bệnh nhân mãn kinh bị ung thư vú tiến triển sau khi, hoặc trong khi, điều trị với tamoxifen như là điều trị hỗ trợ hoặc là điều trị đầu tay đối với bệnh tiến triển.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi uống, exemestane được hấp thu nhanh. Phần thuốc được hấp thu trong đường tiêu hóa cao. Sinh khả dụng tuyệt đối ở người không rõ mặc dù được tiên liệu sẽ bị hạn chế bởi quá trình chuyển hóa bước đầu qua gan lớn. Tác động tương tự dẫn đến sinh khả dụng tuyệt đối ở chuột và chó là 5%. Sau khi uống liều đơn 25mg, nồng độ huyết tương tối đa là 18 ng/ml, đạt được sau 2 giờ. Dùng đồng thời với thức ăn làm sinh khả dụng tăng 40%.

Phân bố

Thể tích phân bố exemestane là xấp xỉ 20.000 lít, không điều chỉnh đối với sinh khả dụng đường uống. Động học tuyến tính và thời gian bán thải là 24 giờ. Thuốc gắn kết với protein huyết tương khoảng 90% 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 nhiều sau khi dùng liều lặp lại.

Chuyển hóa và thải trừ

Exemestane được chuyển hóa qua quá trình oxy hóa gốc methylene ở vị trí số 6 nhờ isoenzyme CYP 3A4 và/hoặc qua sự khử nhóm 17-keto bởi men khử hóa aldoketoreductase sau khi tiếp hợp. Sự thanh thải của exemestane xấp xỉ 500 lít/giờ, không điều chỉnh đối với sinh khả dụng đường uống. Các chất chuyển hóa không hoạt động hoặc tác động ức chế men aromatase thấp hơn hợp chất gốc. Lượng đào thải không đổi qua nước tiểu là 1% liều dùng. Tỷ lệ đào thải (40%) exemestane có đánh dấu C¹⁴ qua nước tiểu và phân tương đương nhau trong vòng một tuần.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Tuổi

Không ghi nhận thấy có mối liên quan đáng kể giữa việc sử dụng exemestane và tuổi của đối tượng.

Suy thận

Nồng độ exemestane ở những bệnh nhân với suy thận nặng (CL_{cr} < 30 ml/phút) cao gấp 2 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

Dựa trên dữ liệu về độ an toàn của exemestane, không cần phải chỉnh liều.

Suy gan

Nồng độ exemestan ở những bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng cao gấp 2-3 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Dựa trên những dữ liệu về độ an toàn của exemestan, không cần phải chỉnh liều.

14. Thông tin thuốc

14.1. Tương kỵ

Không áp dụng.

14.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

14.3. Những đề phòng đặc biệt khi bảo quản

Không quá 30°C trong bao bì gốc.

14.4. Đóng gói

Ví A1/PVC

Qui cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim/vỉ.

15. Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

16. Sản xuất bởi

S. C. Sindan Pharma S.R.L

11th Ion Michalache Blvd. Sector 1.

Zip Code 011171 Bucharest

Romania.

Ngày cập nhật: 25/6/2019