

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Eksemestan Jadran 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 25 mg eksemestana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „E“ na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Eksemestan Jadran je indiciran za adjuvantno liječenje žena u postmenopauzi s invazivnim rakom dojke u ranom stadiju (engl. early breast carcinoma, EBC) s pozitivnim estrogenskim receptorima, nakon početnog adjuvantnog liječenja tamoksifenom u trajanju od 2-3 godine.

Eksemestan Jadran je indiciran za liječenje uznapredovalog raka dojke, u žena sa spontano nastalom ili induciranom postmenopauzom čija je bolest progredirala nakon antiestrogenskog liječenja. Djelotvornost nije dokazana u bolesnica s negativnim estrogenskim receptorima.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasle i starije bolesnice

Preporučena je doza 25 mg (jedna tableta) jedanput na dan, najbolje nakon obroka.

U bolesnica s rakom dojke u ranom stadiju, liječenje eksemestanom mora se nastaviti do ukupno pet godina kombiniranog sekvencijskog adjuvantnog hormonskog liječenja (tamoksifen, nakon toga eksemestan) ili ranije ako je došlo do pojave relapsa tumora.

U bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, liječenje eksemestanom mora se nastaviti do dokazane progresije tumora.

Poremećaj funkcije jetre / bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s insuficijencijom jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Djeca

Ne preporuča se primjena u djece.

4.3. Kontraindikacije

Eksemestan Jadran kontraindiciran je:

- kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u žena u premenopauzi

- u trudnica
- u dojilja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Eksemestan se ne smije primjenjivati u žena s premenopauzalnim hormonskim statusom. Stoga, kad god je to klinički indicirano, mora se dokazati postmenopauzalni status određivanjem razina LH, FSH i estradiola.

Potreban je oprez kod primjene eksemestana u bolesnica s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

Eksemestan u velikoj mjeri snižava koncentraciju estrogena te je nakon njegove primjene uočeno smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. BMD) i povećana učestalost fraktura (vidjeti dio 5.1.). Ženama s osteoporozom ili s rizikom za razvoj osteoporoze potrebno je odrediti koštanu gustoću na početku adjuvantnog liječenja eksemestanom u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama i praksom. Kod bolesnica s uznapredovalom bolesti koštanu gustoću potrebno je procjenjivati od slučaja do slučaja. Iako odgovarajući podaci koji bi pokazivali učinkovitost liječenja gubitka mineralne gustoće kostiju uzrokovane primjenom eksemestana nisu dostupni, u bolesnica s postojećim rizikom potrebno je započeti liječenje ili profilaksu osteoporoze. Bolesnice liječene eksemestanom potrebno je pažljivo nadzirati.

Kod žena s rakom dojke u ranom stadiju potrebno je prije početka liječenja inhibitorom aromataze razmotriti rutinsko mjerenje razine 25-hidroksi vitamina D zbog velike prevalencije teškog manjka. Žene s manjkom vitamina D trebaju uzimati suplementaciju vitamina D.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U *in vitro* uvjetima dokazano je da se eksemestan metabolizira pomoću citokroma P450 CYP3A4 i aldoketoreduktaza (vidjeti dio 5.2.) i da ne inhibira niti jedan od glavnih CYP izoenzima. U kliničkom farmakokinetičkom ispitivanju eksemestana, specifična inhibicija CYP3A4 ketokonazolom nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku eksemestana.

U ispitivanju interakcije rifampicina, snažnog induktora CYP450, u dozi od 600 mg i jedne doze eksemestana od 25 mg, površina ispod krivulje (AUC) eksemestana bila je smanjena za 54%, a vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) za 41%. S obzirom na to da klinički značaj navedene interakcije nije procijenjen, istodobna primjena lijekova poput rifampicina, antikonvulzivnih lijekova (npr. fenitoina i karbamazepina) te biljnih pripravaka koji sadrže *Hypericum perforatum* (gospinu travu), za koje je poznato da induciraju CYP3A4, može smanjiti djelotvornost eksemestana.

Eksemestan se mora oprezno primjenjivati s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i koji imaju usku terapijsku širinu. Nema kliničkog iskustva s istodobnom primjenom eksemestana i drugih protutumorskih lijekova.

Eksemestan se ne smije primjenjivati istodobno s lijekovima koji sadrže estrogene, budući da bi oni mogli poništiti njegovo farmakološko djelovanje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni eksemestana u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Stoga je eksemestan kontraindiciran u trudnica.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eksemestan u majčino mlijeko, stoga se eksemestan ne smije primjenjivati u dojilja.

Žene u perimenopauzalnom statusu ili u reproduktivnoj dobi

Liječnik mora raspraviti o nužnosti primjene odgovarajuće kontracepcije sa ženama koje mogu zatrudnjeti, uključujući žene u perimenopauzi ili koje su nedavno ušle u menopauzu, sve dok njihov postmenopauzalni status nije u potpunosti utvrđen (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pospanost, somnolencija, astenija i omaglica opisane su tijekom primjene lijeka. Potrebno je upozoriti bolesnice da, ako primijete navedene nuspojave, njihove fizičke i/ili mentalne sposobnosti potrebne za upravljanje vozilima ili strojevima mogu biti smanjene.

4.8. Nuspojave

Eksemestan se općenito dobro podnosio tijekom kliničkih ispitivanja u kojima je primjenjivan u uobičajenoj dozi od 25 mg dnevno, a nuspojave su bile blage do umjerene.

Prekid liječenja uslijed nuspojava zabilježen je u 7,4% bolesnica s ranim stadijem raka dojke koje su adjuvantno liječene eksemestanom nakon početnog adjuvantnog liječenja tamoksifenom. Najčešće prijavljene nuspojave bile su valovi vrućine (22%), artralgija (18%) i umor (16%).

Prekid liječenja radi nuspojava u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke bio je u 2,8% slučajeva. Najčešće prijavljene nuspojave bile su: valovi vrućine (14%) i mučnina (12%).

Većina nuspojava može se pripisati normalnoj farmakološkoj posljedici gubitka estrogena (npr. valovi vrućine).

Niže prikazane nuspojave, zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, klasificirane su prema organskom sustavu i učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Leukopenija**
	Često	Trombocitopenija**
	Nepoznato	Smanjen broj limfocita**
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Depresija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja, omaglica
	Često	Sindrom karpalnog kanala, parestezija
	Rijetko	Somnolencija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Valovi vrućine

Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Abdominalna bol, mučnina
	Često	Povraćanje, proljev, konstipacija, dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	Povišeni jetreni enzimi, povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
	Rijetko	Hepatitis#, kolestatski hepatitis#
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Pojačano znojenje
	Često	Alopecija, osip, urtikarija, pruritus
	Rijetko	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza#
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Bol u zglobovima i mišićno-koštana bol*
	Često	Fraktura, osteoporoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Bol, umor
	Često	Periferni edemi, astenija

*Uključuje: artralgijsku i manje često bol u ekstremitetu, osteoartritis, bol u leđima, artritis, mijalgiju i ukočenost zgloba.

** U bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, trombocitopenija i leukopenija rijetko su zabilježene. Povremeno smanjenje broja limfocita primijećeno je u 20% bolesnica koje su koristile eksemestan, osobito u onih koje su od ranije imale smanjen broj limfocita. Međutim, prosječna vrijednost limfocita se u tih bolesnica nije značajno promijenila te nije zabilježen porast broja virusnih infekcija. Navedene nuspojave nisu uočene u kliničkim ispitivanjima bolesnica s ranim stadijem raka dojke.

Učestalost je izračunata pravilom 3/X.

Sljedeća tablica prikazuje učestalost prethodno specificiranih neželjenih događaja te bolesti u ispitivanju ranog raka dojke (IES, Intergroup Exemestan Study), neovisno o uzročnoj povezanosti, prijavljenih u bolesnica koje su dobivale ispitivani lijek, uključujući i razdoblje do 30 dana po završetku liječenja.

Nuspojave i bolesti	eksemestan (N=2249)	tamoksifen (N=2279)
Valovi vrućine	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Umor	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Glavobolja	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Nesanica	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Pojačano znojenje	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginekološki događaji	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Omaglica	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Mučnina	200 (8,9%)	208 (9,1%)

Osteoporoza	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Vaginalno krvarenje	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Drugi primarni karcinom	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Povraćanje	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Poremećaji vida	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolija	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporotični prijelom	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarkt miokarda	13 (0,6%)	4 (0,2%)

U IES ispitivanju učestalost ishemijske bolesti srca u skupini koja je dobivala eksemestan iznosila je 4,5% u odnosu na 4,2% u skupini koja je dobivala tamoksifen. Nije uočena značajna razlika niti za jedan kardiovaskularni događaj, uključujući hipertenziju (9,9% naspram 8,4%), infarkt miokarda (0,6% naspram 0,2%) te zatajenje srca (1,1% naspram 0,7%).

U IES ispitivanju eksemestan je bio povezan s velikom incidencijom hiperkolesterolemije u usporedbi s tamoksifenom (3,7% naspram 2,1%).

U odvojenom dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju, bolesnice u postmenopauzi s ranim stadijem raka dojke niskog rizika liječene su eksemestanom (N=73) ili su primale placebo (N=73) 24 mjeseca. Eksemestan se povezuje s prosječno 7-9% srednjim smanjenjem HDL kolesterola u plazmi, naspram 1% povećanja u placebo skupini. Došlo je i do 5-6% smanjenja apolipoproteina A1 u skupini eksemestana naspram 0-2% u skupini placebo. Učinak na druge analizirane parametre lipida (ukupan kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi, apolipoprotein-B i lipoprotein-A) je bio sličan u obje skupine. Nije jasan klinički značaj ovih rezultata.

U IES ispitivanju, učestalost ulkusa želuca bila je veća u skupini koja je dobivala eksemestan (0,7%) u odnosu na skupinu koja je dobivala tamoksifen (<0,1%). Većina bolesnica sa želučanim ulkusom u skupini na eksemestanu liječena je istodobno nesteroidnim protuupalnim lijekom i/ili je imala prethodnu povijest ulkusa.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Najveća jednokratno primijenjena doza u kliničkim ispitivanjima bila je 800 mg u zdravih dobrovoljki te 600 mg/dan u žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke; navedene doze dobro su se podnosile. Nije poznata jednokratna doza eksemestana koja bi mogla dovesti do po život opasnih simptoma. U štakora i pasa, smrtni ishod zapažen je nakon jednokratne peroralne doze 2000-4000 puta veće od odgovarajuće preporučene doze u ljudi, izračunato u mg/m². Nema specifičnog antidota kod predoziranja, pa liječenje predoziranja mora biti simptomatsko.

Indicirane su opće suportivne mjere, uključujući često praćenje vitalnih znakova te pažljivo nadziranje bolesnice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: steroidni inhibitor aromataze; protutumorski lijek, ATK oznaka: L02BG06.

Mehanizam djelovanja

Eksemestan je ireverzibilni, steroidni inhibitor aromataze, strukturno srodan prirodnom supstratu androstendionu. U žena u postmenopauzi estrogeni se proizvode primarno konverzijom androgena u estrogene putem enzima aromataze koji je prisutan u perifernom tkivu. Stoga je gubitak estrogena putem inhibicije aromataze učinkovito i selektivno liječenje hormonski ovisnog raka dojke u žena u postmenopauzi. Eksemestan značajno smanjuje koncentraciju estrogena u serumu žena u postmenopauzi, počevši od doze od 5 mg. Maksimalni učinak (supresija estrogena >90%) postiže se primjenom doze od 10-25 mg. U bolesnica u postmenopauzi s rakom dojke liječenih s 25 mg eksemestana na dan, aromatizacija u cijelom tijelu smanjena je za 98%.

Eksemestan ne posjeduje nikakvu progestagensku ili estrogensku aktivnost. Uočena je mala androgena aktivnost, uglavnom pri većim dozama, vjerojatno zahvaljujući 17-hidro derivatu. U kliničkim ispitivanjima s višekratnim dnevnim dozama, eksemestan nije pokazao učinak na adrenalnu biosintezu kortizola ili aldosterona, mjerenih prije ili nakon ACTH testa, pokazujući na taj način svoju selektivnost u odnosu na ostale enzime uključene u put sinteze steroida. Stoga nije potrebno uključivati nadomjesnu terapiju glukokortikoidima ili mineralokortikoidima.

Uočena su blaga povećanja koncentracija LH i FSH, neovisna o dozi, čak i pri primjeni nižih doza eksemestana. Međutim, taj se učinak može očekivati radi farmakološke skupine kojoj lijek pripada, a vjerojatno je rezultat povratne sprege na razini hipofize, kada se zbog smanjenja koncentracije estrogena i u žena u postmenopauzi stimulira sekrecija gonadotropina u hipofizi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Adjuvantno liječenje ranog raka dojke

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (IES) provedenom u 4724 bolesnica u postmenopauzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim estrogenskim receptorima ili nepoznatim receptorskim statusom, koje su bile bez znakova bolesti nakon 2-3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom, randomizirano su primale eksemestan (25 mg/dan) ili tamoksifen (20 mg ili 30 mg/dan) tijekom 2-3 godine, do ukupno 5 godina hormonskog liječenja.

IES 52-mjesečni medijan praćenja

Nakon medijana trajanja liječenja od oko 30 mjeseci i medijana vremena praćenja od oko 52 mjeseca, rezultati su pokazali da je sekvencijsko liječenje eksemestanom nakon 2-3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom bio povezan s klinički i statistički značajnim poboljšanjem preživljenja bez znakova bolesti (disease-free survival – DFS) u usporedbi s nastavkom liječenja tamoksifenom. Analiza je pokazala da je u promatranom razdoblju eksemestan smanjio rizik ponovnog povrata raka dojke za 24% u usporedbi s tamoksifenom (omjer rizika 0,76; $p=0,00015$). Povoljni učinak eksemestana u usporedbi s tamoksifenom vezano uz preživljenje bez znakova bolesti bio je očit, bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu kemoterapiju.

Također, eksemestan je značajno smanjio rizik pojave raka kontralateralne dojke (omjer rizika 0,57; $p=0,04158$).

U svih ispitanica, koje su bile uključene u ispitivanje, uočen je trend poboljšanja ukupnog preživljenja (OS) u skupini koja je primala eksemestan (222 smrtna ishoda) u usporedbi s tamoksifenom (262 smrtna ishoda), uz omjer rizik od 0,85 (*log-rank test*: $p=0,07362$), što predstavlja smanjenje rizika od smrti za 15% u korist eksemestana. Nakon podešavanja prema prethodno specificiranim prognostičkim čimbenicima (tj. ER (estrogen receptor) status, status limfnih čvorova, prethodna kemoterapija, primjena hormonske nadomjesne terapije i primjena bisfosfonata), uočeno je statistički značajno smanjenje rizika smrti od 23% za eksemestan u odnosu na tamoksifen (omjer rizika za ukupno preživljenje 0,77; Wald χ^2 test: $p=0,0069$).

Glavni rezultati djelotvornosti u svih bolesnica (populacija s namjerom liječenja (ITT – intention-to-treat) i bolesnica s pozitivnim estrogenskim receptorima prikazani su u sljedećoj tablici:

Ishod	Eksemestan dogadaji /N(%)	Tamoksifen dogadaji /N(%)	omjer rizika (95% CI)	p-vrijednost*
Populacija				
Preživljenje bez povrata bolesti^A				
sve bolesnice	354/2352 (15,1%)	453/2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+bolesnice	289/2023 (14,3%)	370/2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Rak kontralateralne dojke				
sve bolesnice	20/2352 (0,9%)	35/2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+bolesnice	18/2023 (0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Preživljenje bez raka dojke^B				
sve bolesnice	289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+bolesnice	232/2023 (11,5%)	305/2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Preživljenje bez udaljenog povrata bolesti^C				
sve bolesnice	248/2352 (10,5%)	297/2372(12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+bolesnice	194/2023 (9,6%)	242/2021(12,1%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Ukupno preživljenje^D				
sve bolesnice	222/2352 (9,4%)	262/2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+bolesnice	178/2023 (8,8%)	211/2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

*Log-rank test; ER+bolesnice = bolesnice s pozitivnim estrogenskim receptorima;

^A Preživljenje bez povrata bolesti definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog (metastaze) povrata bolesti, raka kontralateralne dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka;

^B Preživljenje bez raka dojke definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povrata bolesti, raka kontralateralne dojke ili smrti zbog raka dojke;

^C Preživljenje bez udaljenog povrata bolesti definira se kao prva pojava udaljenog povrata bolesti ili smrti zbog raka dojke;

^D Ukupno preživljenje definira se kao nastup smrti zbog bilo kojeg uzroka.

U dodatnoj analizi podskupine bolesnica koje su imale pozitivne estrogenske receptore ili nepoznat status, nepodešena stopa rizika ukupnog preživljenja iznosila je 0,83 (*log-rank test*: $p=0,04250$), što predstavlja klinički i statistički značajno smanjenje rizika od smrti za 17%.

Rezultati podispitivanja učinka na kosti pokazali su da su žene koje su nakon 2-3 godine liječenja tamoksifenom, a potom liječene eksemestanom, imale umjereno smanjenu mineralnu gustoću kostiju. U čitavom ispitivanju, incidencija fraktura izazvanih liječenjem evaluirana tijekom razdoblja od 30 mjeseci liječenja bila je veća u bolesnica liječenih eksemestanom u odnosu na one liječene tamoksifenom (4,5% u odnosu na 3,3%, $p=0,038$).

Rezultati podispitivanja učinaka na endometrij ukazuju da je nakon 2 godine liječenja došlo do srednjeg smanjenja debljine endometrija od 33% u skupini bolesnica liječenih eksemestanom u usporedbi s promjenom koja se nije mogla zabilježiti u skupini bolesnica liječenih tamoksifenom. Zadebljanje endometrija prijavljeno na početku ispitivanja vratilo se na normalne vrijednosti (<5mm) u 54 % bolesnica liječenih eksemestanom.

IES 87-mjesečni medijan praćenja

Nakon medijana liječenja od oko 30 mjeseci i medijana praćenja od oko 87 mjeseci, rezultati su pokazali da je sekvencijsko liječenje eksemestanom nakon adjuvantne terapije tamoksifenom u trajanju od 2 do 3 godine bilo povezano s klinički i statistički značajnim poboljšanjem u preživljenju bez bolesti (DFS), u usporedbi s nastavkom liječenja tamoksifenom. Rezultati su pokazali da je u promatranom periodu ispitivanja eksemestan značajno (16%) smanjio rizik od ponovne pojave raka dojke u usporedbi s tamoksifenom (omjer rizika 0,84; $p = 0,002$).

Općenito, pozitivan učinak eksemestana naspram tamoksifena, s obzirom na preživljenje bez bolesti (DFS), bio je očit bez obzira na status limfnih čvorova, ili stanje prije kemoterapije ili prije hormonske terapije. Statistička značajnost nije se održala u nekoliko podskupina s malim brojem uzoraka. Te

podskupine pokazale su trend u korist eksemestana u bolesnika s više od 9 pozitivnih nalaza limfnih čvorova, ili prethodnom kemoterapijom CMF. U bolesnika s nepoznatim statusom limfnih čvorova, s prethodnom drugom kemoterapijom kao i s nepoznatim/nedostupnim statusom prethodne hormonske terapije, nije primijećen statistički značajan trend u korist tamoksifena.

Također, eksemestan je značajno produžio preživljenje bez raka dojke (omjer rizika 0,82; $p = 0,00263$), i produžio preživljenje bez udaljenog povrata bolesti (omjer rizika 0,85; $p = 0,02425$).

Eksemestan je smanjio rizik od kontralateralnog raka dojke, iako taj učinak nije više bio statistički značajan u promatranom periodu ispitivanja (omjer rizika 0,74; $p = 0,12983$). U cijeloj ispitivanoj populaciji, primijećen je trend poboljšanja ukupnog preživljenja za eksemestan (373 smrtnih ishoda) u usporedbi s tamoksifenom (420 smrtnih ishoda) s omjerom rizika 0,89 (*log-rank test*: $p = 0,08972$), što predstavlja smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 11% u korist eksemestana. Kod prilagodbe za prethodno specificirane prognostičke faktore (npr. ER status, status limfnih čvorova, prethodna kemoterapija, upotreba hormonske nadomjesne terapije i upotreba bifosfonata), statistički značajno (18%) smanjenje rizika od umiranja (omjer rizika za ukupno preživljenje 0,82; Wald χ^2 test: $p = 0,0082$) bilo je primijećeno kod eksemestana u usporedbi s tamoksifenom u cijeloj ispitivanoj populaciji.

U dodatnoj analizi podskupine bolesnika s pozitivnim ili nepoznatim statusom estrogenskih receptora, neusklađen omjer rizika za ukupno preživljenje bio je 0,86 (*log-rank test*: $p = 0,04262$), što predstavlja klinički i statistički značajno (14%) smanjenje rizika od umiranja.

Rezultati podispitivanja učinaka na kostima pokazuju da je liječenje eksemestanom u trajanju od 2-3 godine nakon 2-3 godine liječenja tamoksifenom povećalo gubitak koštane mase tijekom liječenja (srednji % promjene od osnovnih vrijednosti za gustoću kostiju (BMD) nakon 36 mjeseci: -3,37 [kralješnica], -2,96 [kukovi] za eksemestan i -1,29 [kralješnica], -2,02 [kukovi] za tamoksifen). Međutim, 24 mjeseca nakon prestanka liječenja, razlike u BMD za obje skupine naspram osnovnih vrijednosti bile su minimalne. Skupina liječena tamoksifenom imala je malo veće smanjenje u BMD na svim mjestima (srednji % promjene od osnovnih vrijednosti za gustoću kostiju (BMD) 24 mjeseca nakon prestanka liječenja: -2,17 [kralješnica], -3,06 [kukovi] za eksemestan i -3,44 [kralješnica], -4,15 [kukovi] za tamoksifen).

Ukupni broj prijavljenih prijeloma kostiju tijekom liječenja i perioda praćenja bio je značajno veći u skupini liječenoj eksemestanom nego u skupini liječenoj tamoksifenom (169 [7,3%] naspram 122 [5,2%]; $p = 0,004$), ali nije primijećena razlika u broju prijeloma koji su prijavljeni kao osteoporotični.

IES kontrola nakon 119 mjeseci završnog praćenja

Nakon medijana trajanja liječenja od oko 30 mjeseci i medijana praćenja od oko 119 mjeseci, rezultati su pokazali da je nastavak liječenja eksemestanom nakon 2 do 3 godine adjuvantne terapije tamoksifenom bio povezan s klinički i statistički značajnim poboljšanjem u preživljenju bez znakova bolesti (engl. disease free survival, DFS) u usporedbi s nastavkom liječenja tamoksifenom. Analiza je pokazala da je tijekom promatranog razdoblja eksemestan smanjio rizik od ponovne pojave raka dojke za 14% u usporedbi s tamoksifenom (omjer rizika 0,86, $p = 0,00393$). Povoljni učinak eksemestana u usporedbi s tamoksifenom u odnosu na DFS bio je očit, bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu kemoterapiju.

Također, eksemestan je značajno produžio preživljenje bez znakova karcinoma dojke (omjer rizika 0,83, $p < 0,00152$) i preživljenje bez udaljenog povratka bolesti (omjer rizika 0,86, $p = 0,02213$). Eksemestan je isto tako smanjio rizik od karcinoma kontralateralne dojke; međutim, učinak više nije bio statistički značajan (omjer rizika 0,75, $p = 0,10707$).

U svih ispitanica koje su bile uključene u studiju, ukupno preživljenje nije bilo statistički značajno različito između dviju skupina s 467 smrtnih ishoda (19,9%) u skupini koja je primala eksemestan i 510 smrtnih ishoda (21,5%) u skupini koja je dobivala tamoksifen (omjer rizika 0,91, $p = 0,15737$, neprilagođen za višestruka testiranja). Za podskupinu bolesnika koje su imale pozitivne estrogenske receptore ili nepoznat receptorski status, omjer rizika ukupnog preživljenja bio je 0,89 (*log-rank test*: $p = 0,07881$) u skupini koja je dobivala eksemestan u odnosu na skupinu koja je dobivala tamoksifen.

U svih ispitanica koje su bile uključene u studiju, statistički značajno smanjenje rizika od smrti za 14% (omjer rizika za ukupno preživljenje (engl. overall survival, OS) 0,86; Wald χ^2 test; p=0,0257) zabilježeno je za eksemestan u odnosu na tamoksifen nakon prilagodbe prema prethodno specificiranim prognostičkim faktorima (tj. ER (estrogen receptor) status, status limfnih čvorova, prethodna kemoterapija, primjena hormonske nadomjesne terapije i primjena bisfosfonata).

Manja incidencija drugih primarnih karcinoma (ne dojke) zabilježena je u bolesnica liječenih eksemestanom u usporedbi s bolesnicama liječenim samo tamoksifenom (9,9% naspram 12,4%).

U glavnoj studiji, u kojoj je medijan trajanja praćenja u svih bolesnica bio 119 mjeseci (0 - 163,94), a medijan trajanja liječenja eksemestanom 30 mjeseci (0 – 40,41), incidencija fraktura kostiju zabilježena je u 169 (7,3%) bolesnica u skupini koja je dobivala eksemestan u usporedbi s 122 (5,2%) bolesnica u skupini koja je dobivala tamoksifen (p = 0,004).

Pokazatelji učinkovitosti iz IES-a u postmenopauzalnih žena s ranim karcinomom dojke (ITT)

	Broj događaja		Omjer rizika	
	Eksemestan	Tamoksifen	Omjer rizika	p-vrijednost
Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 34,5 mjeseci				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Karcinom kontralateralne dojke	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Ukupno preživljenje ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 52 mjeseca				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Karcinom kontralateralne dojke	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Ukupno preživljenje ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 87 mjeseci				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Karcinom kontralateralne dojke	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Ukupno preživljenje ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 119 mjeseci				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74 -0,93)	0,00152
Karcinom kontralateralne dojke	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213

Ukupno preživljenje ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737
----------------------------------	-----	-----	--------------------------	---------

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); IES = studija ranog karcinoma dojke (engl. *Intergroup Exemestane Study*); ITT = populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat*).

- Preživljenje bez povratka bolesti definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, karcinoma kontralateralne dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.
- Preživljenje bez karcinoma dojke definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, karcinoma kontralateralne dojke ili smrti zbog karcinoma dojke.
- Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti definira se kao prva pojava udaljenog povratka bolesti ili smrti zbog karcinoma dojke.
- Ukupno preživljenje definira se kao nastup smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Liječenje uznapredovalog raka dojke

U randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, eksemestan je u dnevnoj dozi od 25 mg pokazao statistički značajno produljenje preživljenja, vrijeme do progresije bolesti (TTP), vrijeme do neuspjeha liječenja (TTF) u usporedbi sa standardnim hormonskim liječenjem megestrol acetatom u bolesnica u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke koji je progredirao nakon ili za vrijeme liječenja tamoksifenom, bilo kao adjuvantna terapija ili u prvoj liniji liječenja uznapredovale bolesti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, eksemestan se brzo apsorbira. Dio doze koja se resorbira iz probavnog trakta je velik. Apsolutna bioraspoloživost u ljudi nije poznata, iako se pretpostavlja da može biti ograničena uslijed opsežnog metabolizma prvog prolaza. Sličan je učinak rezultirao u apsolutnoj bioraspoloživosti i u štakora i pasa od 5%.

Nakon jednokratne doze od 25 mg, vršna koncentracija u plazmi od 18 ng/ml postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka.

Bioraspoloživost eksemestana povećava se za 40% kada se lijek uzima zajedno s hranom.

Raspodjela

Volumen raspodjele eksemestana (ne korigiran za peroralnu bioraspoloživost), iznosi oko 20 000 L. Kinetika je linearna, a poluvrijeme eliminacije je 24 sata. Vežanje eksemestana na proteine plazme je 90% i ne ovisi o koncentraciji. Eksemestan i njegovi metaboliti ne vežu se za eritrocite.

Eksemestan se ne akumulira na neočekivani način nakon ponovljenih doza.

Metabolizam i eliminacija

Eksemestan se metabolizira oksidacijom metilenske grupe na poziciji 6, pomoću CYP3A4 izoenzima i/ili redukcijom 17-keto skupine pomoću aldoreduktaze, nakon čega slijedi konjugacija. Klirens eksemestana je oko 500 l/h (ne korigiran za peroralnu bioraspoloživost).

Metaboliti su ili inaktivni ili manje aktivni inhibitori aromataze u odnosu na osnovni lijek.

Količina lijeka koja se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku iznosi 1% primijenjene doze. Urinom i stolicom unutar tjedan dana izlučuje se podjednaka količina (40%) ¹⁴C-označenog lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Dob: Nisu zabilježene značajne korelacije između sustavne izloženosti eksemestana i dobi ispitanika.

Insuficijencija bubrega: U bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) sustavna je izloženost eksemestanu otprilike udvostručena u odnosu na zdrave dobrovoljce. Međutim, uzimajući u obzir sigurnosni profil eksemestana, nije potrebno prilagođavanje doze lijeka.

Insuficijencija jetre: U bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom jetre sustavna izloženost eksemestanu je 2-3 puta veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Uzimajući u obzir sigurnosni profil eksemestana, nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja

U ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza u štakora i pasa uočeni su određeni farmakološki učinci eksemestana na reproduktivne i akcesorne organe. Drugi toksikološki učinci (na jetru, bubreg ili središnji živčani sustav) uočeni su samo pri izlaganju dozama značajno većim od maksimalne izloženosti u ljudi, što upućuje na mali značaj ovog nalaza za kliničku primjenu.

Mutagenost

Eksemestan se nije pokazao genotoksičnim u bakterija (Amesov test), na V79 stanicama kineskog hrčka, hepatocitima štakora ili testu mikronukleusa miševa. Iako je eksemestan bio klastogen na limfocitima u *in vitro* uvjetima, to nije dokazano u dvije *in vivo* studije.

Reproduktivna toksičnost

Eksemestan je bio embriotoksičan u štakora i zečeva pri sustavnom izlaganju razinama sličnim onima koje su zabilježene u žena koje uzimaju lijek u dozi od 25 mg/dan. Nije bilo dokaza teratogenosti.

Karcinogenost

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u ženki štakora, nije uočena pojava tumora vezanih uz primjenu eksemestana. Ispitivanje na mužjacima štakora prekinuto je u 92. tjednu zbog rane smrti uslijed kronične nefropatije. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u miševa, uočena je povećana incidencija jetrenih tumora u oba spola, pri srednjim i visokim dozama (150 i 450 mg/kg/dan). Ovaj se nalaz povezuje s indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, učinka koji je uočen u miševa, ali ne i u kliničkim ispitivanjima. Povećana incidencija renalnih tubularnih adenoma također je zabilježena u mužjaka miševa pri visokim dozama (450 mg/kg/dan). Ta se promjena smatra specifičnom za tu vrstu i taj spol, a uočena je pri dozama koje imaju za posljedicu 63 puta veću izloženost lijeku od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi. Niti jedan od ovih nalaza se ne smatra klinički značajnim za primjenu eksemestana u bolesnih žena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

- polisorbat 80
- manitol
- hipromeloza 5cP
- krospovidon tip A
- celuloza, mikrokristalična
- natrijev škroboglikat, vrst A
- magnezijev stearat
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

Film ovojnica Opadry OY-S-9622:

- hipromeloza 5cP
- propilenglikol
- titanijev dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnosti

Nema podataka.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta u bijelom PVC/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/12-01/46

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. lipanj 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz 2018.