

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Ezyvast 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg eksemestana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so bele do umazano bele, okrogle, obojestransko rahlo izbočene, z vtisnjeno oznako "E25" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Eksemestan je namenjen za dopolnilno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo invazivnega zgodnjega raka dojke (EBC – *Early Breast Cancer*) s pozitivnimi estrogenskimi receptorji, potem ko so se uvodoma 2 do 3 leta dopolnilno zdravile s tamoksifenom.

Eksemestan je namenjen za zdravljenje napredovalega raka dojke pri ženskah z naravno ali umetno povzročeno menopavzo, pri katerih je bolezen napredovala po antiestrogenskem zdravljenju. Učinkovitost še ni bila dokazana pri bolnicah, pri katerih tumorske celice nimajo estrogenskih receptorjev.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasle in starejše bolnice

Priporočeni odmerek eksemestana je ena 25 mg tableta enkrat na dan, najbolje po jedi.

Pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke je treba zdravljenje z eksemestanom nadaljevati do dopolnjenega petega leta adjuvantnega hormonskega zdravljenja (tamoksifen, ki mu sledi eksemestan) oz. do recidiva tumorja.

Pri bolnicah z napredovalim rakom dojke je treba zdravljenje z eksemestanom nadaljevati, dokler ni razvidno napredovanje tumorja.

Pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem jeter ali ledvic ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ezyvast pri otrocih ni bila ugotovljena. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Ezyvast ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji.

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pri ženskah pred menopavzo, pri nosečnicah in pri doječih materah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Eksemestana se ne sme predpisovati ženskam s predmenopavznim endokrinim statusom, zato je treba v vseh klinično ustreznih primerih pomenopavzni endokrini status ženske potrditi z določanjem koncentracij LH, FSH in estradiola.

Pri bolnicah z okvaro jeter ali ledvic je treba eksemestan uporabljati previdno.

Eksemestan močno znižuje koncentracijo estrogenov in po uporabi so poročali o zmanjšanju mineralne kostne gostote ter večji pogostnosti zlomov (glejte poglavje 5.1). Med adjuvantnim zdravljenjem z eksemestanom je treba ženskam z osteoporozo ali tveganjem zanjo na začetku zdravljenja izmeriti mineralno kostno gostoto s kostno denzitometrijo (z napravo DEXA – Dual-Energy X-Ray Absorptiometry). Čeprav še ni dovolj podatkov, kako učinkujejo zdravila za zdravljenje zmanjšane mineralne kostne gostote, ki jo povzroča eksemestan, je treba pri bolnicah s tveganjem uvesti zdravljenje osteoporoze. Bolnice, ki se zdravijo z eksemestanom, je treba natančno spremljati.

Zaradi velike prevalece hudega pomanjkanja 25-hidroksi vitamina D pri ženskah z zgodnjim rakom dojke je treba pred uvajanjem zdravljenja z zaviralcem aromataze presoditi o rutinskem določanju njegove ravni. Pri ženskah s pomanjkanjem vitamina D je treba vitamin D nadomeščati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vitro izsledki kažejo, da se zdravilo presnovi s pomočjo citokroma P450 (CYP) 3A4 in aldoketoreduktaz (glejte poglavje 5.2) ter da ne zavira nobenega od pomembnejših izoenzimov CYP. V klinični študiji farmakokinetike niso ugotovili, da bi specifična inhibicija CYP 3A4 s ketokonazolom bistveno vplivala na farmakokinetiko eksemestana.

V študiji medsebojnega delovanja z rifampicinom, močnim induktorjem CYP450, v odmerku 600 mg na dan, in z eksemestanom v enkratnem odmerku 25 mg se je AUC eksemestana znižala za 54 %, njegova C_{max} pa za 41 %. Ker klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni ocenjen, sočasna uporaba zdravil, npr. rifampicina, antiepileptikov (npr. fenitoina ali karbamazepina) ali zdravil rastlinskega izvora s *Hypericum perforatum* (šentjanževko), ki inducirajo CYP3A4, lahko zmanjša učinkovitost eksemestana.

Eksemestan je treba uporabljati previdno sočasno z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo CYP3A4 in ki imajo ozek terapevtski interval. Kliničnih izkušenj s sočasno uporabo eksemestana in drugih zdravil proti raku ni.

Eksemestana se ne sme jemati sočasno z zdravili, ki vsebujejo estrogen, saj bi ta izničila njegovo farmakološko delovanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o nosečih ženskah, ki so jemale eksemestan, ni. Študije na živalih so pokazale

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba eksemestana je zato pri nosečih ženskah kontraindicirana.

Dojenje

Ni znano, ali se pri ljudeh eksemestan izloča v materino mleko. Doječe matere eksemestana ne smejo jemati.

Ženske v perimenopavzi ali ženske, ki bi lahko zanosile

Zdravnik se mora pogovoriti o nujnosti uporabe ustrezne kontracepcije z ženskami, ki bi lahko zanosile, vključno s tistimi, ki so v perimenopavzi ali s tistimi, ki so pred kratkim prešle v pomenopavzno obdobje in dokler njihov pomenopavzni status še ni dokončno potrjen (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ezyvast ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Po uporabi zdravila so poročali o zaspanosti, somnolenci, asteniji in omotici. Bolnice je treba opozoriti, da lahko pojav teh simptomov pomeni, da je njihova psihofizična sposobnost za upravljanje strojev ali vožnjo avtomobila zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Eksemestan so ženske v vseh kliničnih študijah, v katerih so uporabljali standardni odmerek 25 mg na dan, praviloma dobro prenašale; neželeni učinki so bili po navadi blagi do zmerni.

Pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, ki so prejemale dopolnilno zdravljenje z eksemestanom po uvodnem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom, je delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov znašal 7,4 %. Najpogostejše opisani neželeni učinki so bili vročinski oblivi (22 %), bolečine v sklepih (18 %) in utrujenost (16 %).

V celotni populaciji bolnic z napredovalim rakom dojke je delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov znašal 2,8 %. Najpogostejše opisani neželeni učinki so bili vročinski oblivi (14 %) in navzea (12 %).

Večino neželenih učinkov je mogoče pripisati normalnim farmakološkim posledicam odtegnitve estrogenov (npr. vročinski oblivi).

Neželene reakcije, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah in v obdobju po začetku trženja zdravila, so navedene po organskih sistemih in pogostnosti.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Zelo pogosti</i>	Levkopenija ^(**)
<i>Pogosti</i>	Trombocitopenija ^(**)
<i>Neznano</i>	Zmanjšanje števila limfocitov ^(**)
Bolezni imunskega sistema	
<i>Občasni</i>	Preobčutljivost
SmPCPIL153686_1	17.07.2020 – Updated: 17.07.2020

Page 3 of 13

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Presnovne in prehranske motnje:	
<i>Pogosti</i>	Anoreksija
Psihiatrične motnje:	
<i>Zelo pogosti</i>	Nespečnost, depresija
Bolezni živčevja :	
<i>Zelo pogosti</i>	Glavobol, omotica
<i>Pogosti</i>	Sindrom karpalnega kanala, parestezije
<i>Redki</i>	Zaspanost
Žilne bolezni:	
<i>Zelo pogosti</i>	Vročinski oblivi
Bolezni prebavil:	
<i>Zelo pogosti</i>	Navzea, bolečine v trebuhu
<i>Pogosti</i>	Bruhanje, zaprtje, dispepsija, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Zelo pogosti</i>	Zvečanje vrednosti jetrnih encimov, zvečanje vrednosti bilirubina, zvečanje vrednosti alkalne fosfataze
<i>Redki</i>	Hepatitis ^(†) , holestatski hepatitis ^(†)
Bolezni kože in podkožja:	
<i>Zelo pogosti</i>	Povečano znojenje
<i>Pogosti</i>	Izpuščaj, alopecija, urtikarija, pruritus
<i>Redki</i>	Akutna generalizirana eksantemska pustuloza ^(†)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	
<i>Zelo pogosti</i>	Sklepna in mišično-skeletna bolečina ^(*)
<i>Pogosti</i>	Osteoporoza, zlomi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	
<i>Zelo pogosti</i>	Utrujenost, bolečina
<i>Pogosti</i>	Astenija, periferni edem

(*) Vključujejo: artralgijsko in manj pogosto bolečino v udih, osteoartritis, bolečine v hrbtu, artritis, mialgijsko in togost sklepov.

(**) Pri bolnicah z napredovalim rakom dojke so redko poročali o trombocitopeniji in levkopeniji. Pri približno 20% bolnic, ki so jemale eksemestan, še posebej pri tistih, ki so že pred tem imele limfopenijo, so občasno ugotovili zmanjšanje števila limfocitov. Vendar se pri teh bolnicah srednje vrednosti števila limfocitov s časom niso pomembno spreminjale in niso ugotavljali sorazmernega povečanja pogostnosti virusnih okužb. Pri bolnicah, zdravljenih v študijah zaradi zgodnjega raka dojke, tega učinka niso opazili.

^(†) Pogostnost, izračunana po pravilu 3/X

Spodnja preglednica prikazuje pogostnost vnaprej opredeljenih neželenih učinkov in bolezni v študiji zgodnjega raka dojke (IES – Intergroup Exemestane Study), ne glede na vzrok, o katerih so poročali pri bolnicah na poskusnem zdravljenju in v 30 dneh po prenehanju poskusnega zdravljenja.

Neželeni učinki in bolezni	Eksemestan (N = 2.249)	Tamoksifen (N = 2.279)
Vročinski oblivi	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Utrujenost	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Glavobol	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Nespečnost	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Močnejše znojenje	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Ginekološke motnje	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Omotica	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Navzea	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporoza	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Vaginalna krvavitev	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Ostale primarne rakave bolezni	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Bruhanje	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Motnje vida	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Trombembolija	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporozni zlomi	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Miokardni infarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

Pogostnost ishemičnih srčnih dogodkov je bila v študiji IES v terapevtskem kraku z eksemestanom 4,5 % in v kraku s tamoksifenom 4,2 %. Statistično pomembne razlike niso ugotovili pri nobenem posameznem srčnožilnem dogodku, vključno s hipertenzijo (9,9 % v primerjavi z 8,4 %), miokardnim infarktom (0,6 % v primerjavi z 0,2 %) in srčnim popuščanjem (1,1 % v primerjavi z 0,7 %).

V študiji IES je bil eksemestan v primerjavi s tamoksifenom povezan z večjo pogostnostjo pojava hiperholesterolemije (3,7 % v primerjavi z 2,1 %).

V ločeni, dvojno slepi, randomizirani študiji so ženske v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke in majhnim tveganjem 24 mesecev prejemale eksemestan (N=73) ali placebo (N=73). Eksemestan je bil povezan z znižanjem plazemskega HDL holesterola v povprečju za 7-9 %, medtem ko so pri placebo ugotovili zvišanje za 1 %. V skupini z eksemestanom so opazili tudi 5-6 % znižanje apolipoproteina A1 v primerjavi z 0-2 % pri placebo. Vpliv na ostale analizirane lipidne parametre (skupni holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, apolipoprotein B in lipoprotein a) je bil v obeh skupinah zelo podoben. Klinični pomen teh rezultatov ni jasen.

Pogostnost razjed na želodcu je bila v študiji IES večja v kraku z eksemestanom (0,7 %) kot v kraku s tamoksifenom (< 0,1 %). Večina bolnic, ki so dobivale eksemestan in so imele razjedo na želodcu, je sočasno prejemale tudi nesteroidna protivnetna zdravila in/ali je imela razjedo v anamnezi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so zdravim prostovoljkam dajali do 800 mg eksemestana v enem odmerku, ženskam v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke pa do 600 mg eksemestana na dan. Te odmerke so preiskovanke dobro prenašale. Enkratni odmerek eksemestana, ki bi lahko povzročil smrtno nevarne simptome, ni znan. Pri podganah in psih so ugotovili letalni učinek pri enkratnem peroralnem odmerku, ki je bil 2.000 oz. 4.000-krat večji od priporočenega humanega odmerka, izraženega v mg/m². Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje eksemestana ni in zdravljenje je simptomatsko. Indicirani so splošni podporni ukrepi, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih funkcij in skrbnim opazovanjem bolnice.

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje, zaviralci aromataze, oznaka ATC: L02BG06.

Mehanizem delovanja

Eksemestan je ireverzibilni zaviralec steroidne aromataze, ki je po kemični strukturi soroden naravnemu substratu tega encima, androstendionu. Pri pomenopavznih ženskah estrogeni nastajajo predvsem s pretvorbo androgenov v estrogene v perifernih tkivih s pomočjo encima aromataze. Odtegnitev estrogena z zavoro aromataze je učinkovito in selektivno zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke pri pomenopavznih ženskah. Pri teh bolnicah že 5 mg peroralni odmerek eksemestana bistveno zniža serumske koncentracije estrogena, največjo stopnjo supresije (> 90 %) pa dosežemo pri odmerkih 10-25 mg. Pri pomenopavznih ženskah z rakom dojke, zdravljenih s 25 mg dnevnim odmerkom, se je aromatizacija v vsem telesu zmanjšala za 98 %.

Eksemestan nima progestogenskega ali estrogenskega delovanja. Predvsem pri velikih odmerkih pa so opazili šibko androgeno delovanje, ki je verjetno posledica njegovega 17-hidro presnovka. Pri preskušanjih z uporabo več dnevnih odmerkov eksemestan ni imel merljivih učinkov na adrenalno biosintezo kortizola ali aldosterona, merjeno pred ali po stimulaciji z ACTH, torej je selektiven in ne vpliva na druge encime, ki sodelujejo pri sintezi steroidov.

Nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi ali mineralokortikoidi zato ni potrebno. Od odmerkov neodvisno majhno zvišanje serumske koncentracije LH in FSH so ugotavljali celo pri majhnih odmerkih, vendar pa je ta učinek pri tem razredu zdravil pričakovani in je verjetno posledica povratne zveze na ravni hipofize zaradi zmanjšanja koncentracije estrogena, kar spodbudi izločanje gonadotropinov iz hipofize tudi pri pomenopavznih ženskah.

Klinična učinkovitost in varnost

Dopolnilno zdravljenje zgodnjega raka dojke

Opravljen je bil multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija 4.724 pomenopavznih bolnic, ki so imele raka dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptori ali neznanega primarnega raka dojke. Bolnice, ki so bile po 2- do 3-letnem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom brez bolezni, so randomizirali na 3- do 2-letno jemanje eksemestana (25 mg/dan) ali tamoksifena (20 ali 30 mg/dan), tako da so dokončale skupno 5 let hormonskega zdravljenja.

Mediana spremljanja 52 mesecev v študiji IES (Intergroup Exemestane Study)

Po mediani trajanja zdravljenja približno 30 mesecev ter po mediani obdobja spremljanja približno 52 mesecev so rezultati pokazali, da je zaporedno zdravljenje z eksemestanom po 2- do 3-letih adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom povezano s klinično in statistično pomembnim izboljšanjem preživetja brez ponovitve bolezni (DFS - Disease Free Survival) v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s tamoksifenom. Analiza je pokazala, da je v opazovanem študijskem obdobju eksemestan v primerjavi s tamoksifenom zmanjšal tveganje za ponovitev raka dojke za 24 % (razmerje ogroženosti 0,76; $p = 0,00015$). Ugodnejši učinek eksemestana na DFS v primerjavi s tamoksifenom je bil opazen ne glede na status bezgavk ali predhodno kemoterapijo.

Eksemestan je tudi pomembno zmanjšal tveganje za kontralateralnega raka dojke (razmerje ogroženosti 0,57, $p = 0,04158$).

V celotni raziskovani populaciji se je pokazal trend k boljšemu celokupnemu preživetju z eksemestanom (222 smrti) v primerjavi s tamoksifenom (262 smrti); razmerje ogroženosti je bilo 0,85

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

(log-rank test: $p = 0,07362$), kar pomeni 15 % manjše tveganje za smrt v prid eksemestana. Po korekciji za vnaprej opredeljene prognostične dejavnike (tj. status estrogenskih receptorjev, stanje bezgavk, predhodno kemoterapijo, uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja in uporabo bisfosfonatov) je bilo tveganje za smrt ob eksemestanu statistično pomembno manjše kot ob tamoksifenu (23 % zmanjšanje tveganja; razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 0,77; Waldov hi-kvadrat test: $p = 0,0069$).

Glavne ugotovitve glede učinkovitosti pri 52 mesecih pri vseh bolnicah (populacija, namenjena za zdravljenje) in bolnicah s pozitivnimi estrogenskimi receptorji

Opazovani dogodki Populacija	Eksemestan Št. dogodkov/N (%)	Tamoksifen Št. dogodkov/N (%)	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p*
Preživetje brez ponovitve bolezni^a				
Vse bolnice	354 /2352 (15,1 %)	453 /2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ bolnice	289 /2023 (14,3 %)	370 /2021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Kontralateralni rak dojke				
Vse bolnice	20 /2352 (0,9 %)	35 /2372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ bolnice	18 /2023 (0,9 %)	33 /2021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Preživetje brez ponovitve raka dojke^b				
Vse bolnice	289 /2352 (12,3 %)	373 /2372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ bolnice	232 /2023 (11,5 %)	305 /2021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov^c				
Vse bolnice	248 /2352 (10,5 %)	297 /2372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ bolnice	194 /2023 (9,6 %)	242 /2021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Celokupno preživetje^d				
Vse bolnice	222 /2352 (9,4 %)	262 /2372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ bolnice	178 /2023 (8,8 %)	211 /2021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank test; ER+ bolnice = bolnice z rakom dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji;

^a Preživetje brez ponovitve bolezni je opredeljeno kot prvi pojav lokalne ali oddaljene ponovitve, kontralateralnega raka dojke ali smrti iz kateregakoli vzroka;

^b Preživetje brez ponovitve raka dojke je opredeljeno kot prvi pojav lokalne ali oddaljene ponovitve, kontralateralnega raka dojke ali smrti zaradi raka dojke;

^c Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov je opredeljeno kot prvi pojav ponovitve oddaljenega zasevka ali smrti zaradi raka dojke;

^d Celokupno preživetje je opredeljeno kot pojav smrti iz kateregakoli vzroka.

Dodatna analiza je bila narejena v podskupini bolnic s pozitivnim ali neznanim statusom **estrogenskih** receptorjev; nekorigirano razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$), kar pomeni klinično in statistično pomembno 17 % zmanjšanje tveganja za smrt.

Rezultati iz kostne IES podštudije so pri ženskah, ki so po 2 do 3 letih zdravljenja s tamoksifonom prejemale eksemestan, pokazali zmerno zmanjšanje kostne mineralne gostote. V celotni študiji je bila pogostnost zlomov med zdravljenjem, ki so jo ocenjevali v obdobju 30 mesecev zdravljenja, večja pri bolnicah, ki so prejemale eksemestan, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale tamoksifen (4,5 % med prvimi in 3,3 % med drugimi, $p = 0,038$).

Rezultati iz IES endometrijske podštudije kažejo, da se je po 2 letih zdravljenja debelina endometrija pri prejemnicah eksemestana zmanjšala za mediano 33 %, pri prejemnicah tamoksifena pa ni bilo opaznejših sprememb. Zadebelitev endometrija, opisana na začetku zdravljenja v študiji, se je

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

normalizirala (< 5 mm) pri 54 % bolnic, zdravljenih z eksemestanom.

Mediana spremljanja 87 mesecev v študiji IES

Po mediani trajanja zdravljenja približno 30 mesecev ter po mediani obdobja spremljanja približno 87 mesecev so rezultati pokazali, da je zaporedno zdravljenje z eksemestanom po 2 do 3 letih adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom povezano s klinično in statistično pomembnim izboljšanjem preživetja brez ponovitve bolezni (DFS - Disease Free Survival) v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s tamoksifenom. Rezultati so pokazali, da je v opazovanem študijskem obdobju eksemestan v primerjavi s tamoksifenom pomembno zmanjšal tveganje za ponovitev raka dojk za 16 % (razmerje ogroženosti 0,84; $p = 0,002$).

Ugodnejši vpliv eksemestana na DFS v primerjavi s tamoksifenom je bil opazen ne glede na status bezgavk ali predhodno kemoterapijo ali hormonsko zdravljenje. V nekaterih podskupinah, kjer so bili vzorci majhni, ni bila dosežena statistična pomembnost. V teh se je kazal trend večje koristi eksemestana pri bolnicah z več kot 9 pozitivnimi bezgavkami ali pri bolnicah s predhodno kemoterapijo CMF. Pri bolnicah z neznanim statusom bezgavk, predhodno drugo kemoterapijo oziroma pri bolnicah z neznanim/manjkajočim statusom predhodnega hormonskega zdravljenja so opazili nestatistično pomemben trend izkazovanja večje koristi tamoksifena.

Poleg tega je eksemestan pomembno podaljšal preživetje brez ponovitve raka dojk (razmerje ogroženosti 0,82; $p = 0,00263$) in preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov (razmerje ogroženosti 0,85; $p = 0,02425$).

Eksemestan je tudi zmanjšal tveganje za kontralateralnega raka dojk, kljub temu da ta učinek v tem opazovanem študijskem obdobju ni bil več statistično pomemben (razmerje ogroženosti 0,74; $p = 0,12983$). V celotni študijski populaciji se je pokazal trend k izboljšanju celokupnega preživetja z eksemestanom (373 smrti) v primerjavi s tamoksifenom (420 smrti); razmerje ogroženosti je bilo 0,89 (log-rank test: $p = 0,08972$), kar pomeni 11 % manjše tveganje za smrt v prid eksemestana. Po korekciji za vnaprej opredeljene prognostične dejavnike (tj. status estrogenskih receptorjev, status bezgavk, predhodno kemoterapijo, uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja in uporabo bisfosfonatov) je bilo tveganje za smrt, upoštevajoč celotno študijsko populacijo, pri eksemestanu statistično pomembno manjše kot pri tamoksifenu (18 % zmanjšanje tveganja; razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 0,82, Waldov hi-kvadrat test: $p = 0,0082$).

Dodatna analiza je bila narejena pri podskupini bolnic s pozitivnim ali neznanim statusom estrogenskih receptorjev; nekorrigirano razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), kar pomeni klinično in statistično pomembno 14 % zmanjšanje tveganja za smrt.

Rezultati iz kostne podštudije so pri ženskah, ki so po 3 do 2 letih zdravljenja s tamoksifenom 2 do 3 leta dobivale eksemestan, pokazali povečano izgubo kostne mase med zdravljenjem (povprečni odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti BMD po 36 mesecih: -3,37 [hrbtenica], -2,96 [celoten kolk] za eksemestan in -1,29 [hrbtenica], -2,02 [celoten kolk] za tamoksifen). Vendar pa so bile ob koncu 24. meseca po zaključku zdravljenja razlike v spremembi od izhodiščne vrednosti BMD med obema skupinama minimalne; v skupini, ki je prejela tamoksifen, je bilo končno zmanjšanje BMD na vseh mestih nekoliko večje (povprečni odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti BMD po 24 mesecih po zaključku zdravljenja: -2,17 [hrbtenica], -3,06 [celoten kolk] za eksemestan in -3,44 [hrbtenica], -4,15 [celoten kolk] za tamoksifen).

Število vseh zlomov, o katerih so poročali med zdravljenjem in v obdobju spremljanja po zdravljenju, je bilo pomembno povečano v skupini z eksemestanom v primerjavi s skupino s tamoksifenom (169 [7,3 %] v primerjavi s 122 [5,2 %]; $p = 0,004$). Vendar razlike v številu zlomov, ki so bili poročani kot osteoporozni, ni bilo opaziti.

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Končno spremljanje 119 mesecev v študiji IES

Po mediani trajanja zdravljenja približno 30 mesecev ter po mediani obdobja spremljanja približno 119 mesecev so rezultati pokazali, da je zaporedno zdravljenje z eksemestanom po 2 do 3 letih adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom povezano s klinično in statistično pomembnim izboljšanjem preživetja brez ponovitve bolezni (DFS – Disease Free Survival) v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s tamoksifenom. Analiza je pokazala, da je v opazovanem študijskem obdobju eksemestan v primerjavi s tamoksifenom zmanjšal tveganje za ponovitev raka dojke za 14 % (razmerje ogroženosti 0,86; $p = 0,00393$). Ugodnejši učinek eksemestana na DFS v primerjavi s tamoksifenom je bil opazen ne glede na status bezgavk ali predhodno kemoterapijo.

Poleg tega je eksemestan pomembno podaljšal preživetje brez ponovitve raka dojke (razmerje ogroženosti 0,83; $p = 0,00152$) in preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov (razmerje ogroženosti 0,86; $p = 0,02213$). Eksemestan je tudi zmanjšal tveganje za kontralateralnega raka dojke, vendar ta učinek ni bil več statistično pomemben (razmerje ogroženosti 0,75; $p = 0,10707$).

V celotni raziskovani populaciji se celokupno preživetje med obema skupinama ni statistično razlikovalo, v skupini z eksemestanom je bilo število smrti 467 (19,9 %), v skupini s tamoksifenom pa 510 (21,5 %) (razmerje ogroženosti 0,91; $p = 0,15737$, nekorrigirano za večkratno testiranje). Pri podskupini bolnic s pozitivnim ali neznanim statusom estrogenskih receptorjev je bilo nekorrigirano razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) v skupini z eksemestanom, v primerjavi s skupino s tamoksifenom.

V celotni raziskovani populaciji je bilo po korekciji za vnaprej opredeljene prognostične dejavnike (tj. status estrogenskih receptorjev, stanje bezgavk, predhodno kemoterapijo, uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja in uporabo bisfosfonatov) tveganje za smrt ob eksemestanu statistično pomembno manjše kot ob tamoksifenu (14 % zmanjšanje tveganja; razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 0,86; Waldov hi-kvadrat test: $p = 0,0257$).

Pri bolnicah, zdravljenih z eksemestanom, so opazili manjšo pogostnost drugih primarnih rakov (ne rakov dojke) kot pri bolnicah, zdravljenih samo s tamoksifenom (9,9 % v primerjavi z 12,4 %).

V glavni študiji, v kateri je bila mediana obdobja spremljanja vseh sodelujočih 119 mesecev (0–163,94) in mediana trajanja zdravljenja z eksemestanom 30 mesecev (0–40,41), so o zlomih kosti poročali pri 169 bolnicah (7,3 %) v skupini z eksemestanom ter pri 122 bolnicah (5,2 %) v skupini s tamoksifenom ($p = 0,004$).

Ugotovitve glede učinkovitosti v študiji IES pri ženskah v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke (ITT)				
	Št. dogodkov		Razmerje ogroženosti	
	Eksemestan	Tamoksifen	Razmerje ogroženosti	Vrednost p
Mediana trajanja zdravljenja 30 mesecev in mediana obdobja spremljanja 34,5 meseca				
Preživetje brez ponovitve bolezni ^a	213	306	0,69 (95 % IZ: 0,58–0,82)	0,00003
Preživetje brez ponovitve raka dojke ^b	171	262	0,65 (95 % IZ: 0,54–0,79)	< 0,00001
Kontralateralni rak dojke	8	25	0,32 (95 % IZ: 0,15–0,72)	0,00340
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov ^c	142	204	0,70 (95 % IZ: 0,56–0,86)	0,00083
Celokupno preživetje ^d	116	137	0,86 (95 % IZ: 0,67–1,10)	0,22962

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Mediana trajanja zdravljenja 30 mesecev in mediana obdobja spremljanja 52 mesecev				
Preživetje brez ponovitve bolezni ^a	354	453	0,77 (95 % IZ: 0,67–0,88)	0,00015
Preživetje brez ponovitve raka dojke ^b	289	373	0,76 (95 % IZ: 0,65–0,89)	0,00041
Kontralateralni rak dojke	20	35	0,57 (95 % IZ: 0,33–0,99)	0,04158
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov ^c	248	297	0,83 (95 % IZ: 0,70–0,98)	0,02621
Celokupno preživetje ^d	222	262	0,85 (95 % IZ: 0,71–1,02)	0,07362
Mediana trajanja zdravljenja 30 mesecev in mediana obdobja spremljanja 87 mesecev				
Preživetje brez ponovitve bolezni ^a	552	641	0,84 (95 % IZ: 0,75–0,94)	0,002
Preživetje brez ponovitve raka dojke ^b	434	513	0,82 (95 % IZ: 0,72–0,94)	0,00263
Kontralateralni rak dojke	43	58	0,74 (95 % IZ: 0,50–1,10)	0,12983
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov ^c	353	409	0,85 (95 % IZ: 0,74–0,98)	0,02425
Celokupno preživetje ^d	373	420	0,89 (95 % IZ: 0,77–1,02)	0,08972
Mediana trajanja zdravljenja 30 mesecev in mediana obdobja spremljanja 119 mesecev				
Preživetje brez ponovitve bolezni ^a	672	761	0,86 (95 % IZ: 0,77–0,95)	0,00393
Preživetje brez ponovitve raka dojke ^b	517	608	0,83 (95 % IZ: 0,74–0,93)	0,00152
Kontralateralni rak dojke	57	75	0,75 (95 % IZ: 0,53–1,06)	0,10707
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov ^c	411	472	0,86 (95 % IZ: 0,75–0,98)	0,02213
Celokupno preživetje ^d	467	510	0,91 (95 % IZ: 0,81–1,04)	0,15737
IZ = interval zaupanja; IES = študija zgodnjega raka dojke (Intergroup Exemestane Study); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat).				
^a Preživetje brez ponovitve bolezni je opredeljeno kot prvi pojav lokalne ali oddaljene ponovitve, kontralateralnega raka dojke ali smrti iz kateregakoli vzroka.				
^b Preživetje brez ponovitve raka dojke je opredeljeno kot prvi pojav lokalne ali oddaljene ponovitve, kontralateralnega raka dojke ali smrti zaradi raka dojke.				
^c Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov je opredeljeno kot prvi pojav ponovitve oddaljenega zasevka ali smrti zaradi raka dojke.				
^d Celokupno preživetje je opredeljeno kot pojav smrti iz kateregakoli vzroka.				

Zdravljenje napredovalega raka dojke

V randomiziranem in strokovno recenziranem kontroliranem kliničnem preskušanju pri pomenopavznih bolnicah z napredovalim rakom dojke (ki je napredoval po zdravljenju ali že med zdravljenjem s tamoksifenom, danem bodisi kot dopolnilno zdravljenje ali kot zdravljenje prvega izbora za napredovalo bolezen) je dnevni odmerek 25 mg eksemestana statistično pomembno podaljšal čas preživetja, čas do napredovanja bolezni (TTP - Time to Progression) in čas do faze, ko zdravljenje odpove (TTF - Time to Treatment Failure) v primerjavi s standardnim hormonskim zdravljenjem z megesterolacetatom.

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju tablet z eksemestanom se eksemestan hitro absorbira. Delež odmerka, ki se absorbira iz prebavil, je velik. Absolutna biološka uporabnost zdravila pri človeku ni znana, čeprav predvidevajo, da jo omejuje obsežna presnova zdravila pri prvem prehodu skozi jetra. Podoben učinek je pri podganah in psih povzročil 5 % absolutno biološko uporabnost zdravila. Po enkratnem odmerku 25 mg doseže zdravilo največjo plazemsko koncentracijo 18 ng/ml po 2 urah. Jemanje zdravila skupaj s hrano poveča biološko uporabnost za 40 %.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve eksemestana (brez korekcije za upoštevanje peroralne biološke uporabnosti) je približno 20.000 l. Kinetika zdravila je linearna in končna razpolovna doba izločanja je 24 ur. Vezava zdravila na plazemske beljakovine je 90 % in ni odvisna od koncentracije. Eksemestan in njegovi presnovki se ne vežejo na eritrocite.

Pri eksemestanu ni nepričakovanega kopičenja po večkratnih odmerkih.

Izločanje

Eksemestan se presnovi z oksidacijo metilenske skupine na mestu 6 s pomočjo izoenzima CYP 3A4 in/ali z redukcijo 17-keto skupine z aldoketoreduktazo, ki ji sledi konjugacija. Očistek eksemestana je približno 500 l/h (brez korekcije za upoštevanje peroralne biološke uporabnosti).

Presnovki so neaktivni, ali pa je zavora aromataze, ki jo povzročijo, manjša od zavore, ki jo povzroči osnovna učinkovina. Količina nespremenjenega zdravila, ki se izloči z urinom, ustreza 1 % odmerka. V času enega tedna se je v urin in blato izločila enaka količina (40 %) s C¹⁴ označenega eksemestana.

Posebne populacije bolnic

Starost

Niso ugotovili statistično pomembne korelacije med sistemsko izpostavljenostjo eksemestanu in starostjo preiskovank.

Ledvična okvara

Pri bolnicah s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bila sistemska izpostavljenost eksemestanu dvakrat večja kot pri zdravih prostovoljkah.

Glede na varnostni profil eksemestana pa menijo, da prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Jetrna okvara

Pri bolnicah z zmerno ali hudo jetrno okvaro je izpostavljenost eksemestanu 2-3-krat večja kot pri zdravih prostovoljkah. Glede na varnostni profil eksemestana pa menijo, da prilagajanje odmerkov ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije

V študijah toksičnosti večkratnih odmerkov pri podganah in psih so ugotovili, da vpliv eksemestana na spolne in pomožne spolne organe v splošnem lahko pripišemo njegovim farmakološkim učinkom. Druge toksične učinke (na jetra, ledvica ali osrednji živčni sistem) so opazili le pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Mutagenost

Eksemestan ni bil genotoksičen za bakterije (Amesov test), celice kitajskega hrčka V79, podganje hepatocite ali pri mišjem mikronukleusnem testu. Čeprav se je eksemestan *in vitro* izkazal za klastogenega pri limfocitih, pa v dveh študijah *in vivo* ni bil klastogen.

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Reproduktivna toksičnost

Eksemestan se je izkazal za embriotoksičnega pri podganah in kuncih pri ravneh sistemske izpostavljenosti, ki so bile podobne tistim, doseženim pri človeku pri odmerku 25 mg na dan. Znakov teratogenosti ni bilo.

Kancerogenost

V dveletni študiji kancerogenosti pri podganjih samiškah niso opazili z zdravljenjem povezanih tumorjev. Pri podganjih samcih so študijo zaradi zgodnjih smrti zaradi kronične nefropatije prekinili v 92. tednu. V dveletni študiji kancerogenosti pri miših so pri srednjem in visokem odmerku (150 in 450 mg/kg/dan) pri obeh spolih opazili večjo pogostnost jetrnih neoplazem. Menijo, da je ta izsledek povezan z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov; gre za učinek, opažen pri miših, ne pa v kliničnih študijah. Ob visokem odmerku (450 mg/kg/dan) so opazili tudi večjo pogostnost ledvičnih tubulnih adenomov pri mišjih samcih. Ta sprememba velja za specifično za živalsko vrsto in spol in se je pojavila pri odmerku, ki predstavlja 63-krat večjo izpostavljenost, kot se pojavi pri terapevtskem odmerku za človeka. Nobeden od opaženih učinkov ne velja za klinično pomembnega, kar zadeva zdravljenje bolnic z eksemestanom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (E1202)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hipromeloza E5 (E464)
polisorbat 80 (E433)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza 6cp (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVdC//Al folija): 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 in 120 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

1.3.1	Exemestane
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02159/001–008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 5. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 2. 4. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 4. 2021