

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Aromasin 25 mg obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: eksemestan.

Ena obložena tableta vsebuje 25 mg eksemestana.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena obložena tableta vsebuje 30,2 mg saharoze in 0,003 mg metilparahidroksibenzoata (E218).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Okrogla, bikonveksna, obložena tableta bele do belkaste barve z oznako »7663« na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aromasin je indicirano za adjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo invazivnega zgodnjega raka dojk (EBC – *Early Breast Cancer*) s pozitivnimi estrogenskimi receptorji, potem ko so se uvodoma vsaj 2 do 3 leta adjuvantno zdravile s tamoksifenom.

Zdravilo Aromasin je indicirano za zdravljenje napreduvalnega raka dojk 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 zdravila Aromasin je ena 25 mg tableta enkrat na dan, najbolje po jedi.

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

Pri bolnicah z napreduvalim rakom dojk je treba zdravljenje z zdravilom Aromasin nadaljevati, dokler ni razvidno napredovanje tumorja.

Pri bolnicah z jetrno ali ledvično insuficienco odmerkov ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Aromasin ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Pri ženskah pred menopavzo ter pri nosečih ali doječih ženskah.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pri bolnicah z jetrno ali ledvično okvaro je treba zdravilo Aromasin uporabljati previdno.

Zdravilo Aromasin močno zmanjšuje koncentracijo estrogenov. Med uporabo so poročali o zmanjšanju mineralne gostote kosti (BMD – *Bone Mineral Density*) ter večji pogostnosti zlomov (glejte poglavje 5.1). Na začetku adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Aromasin je treba ženskam z osteoporozo ali tveganjem zanjo izmeriti izhodiščno mineralno gostoto kosti na podlagi trenutnih kliničnih smernic in prakse. Pri bolnicah z napredovalo boleznijo je treba mineralno gostoto kosti oceniti pri vsaki posebej. Čeprav še ni dovolj podatkov glede učinka zdravila Aromasin na zmanjšanje mineralne gostote kosti, je treba pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Aromasin, skrbno spremljati mineralno gostoto kosti, pri bolnicah s tveganjem za osteoporozo pa uvesti zdravljenje oziroma preventivno zdravljenje le-te.

Pred uvedbo zdravljenja z zaviralcem aromataze je treba razmisliti o rutinski oceni ravni 25-hidroksi-vitamina D zaradi velike prevalence hudega pomanjkanja pri ženskah z zgodnjim rakom dojk. Ženske s pomanjkanjem vitamina D morajo jemati prehranska dopolnila z vitaminom D.

#### Pomožne snovi

Zdravilo Aromasin vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Aromasin vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218), ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

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

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

*In vitro* izsledki kažejo, da se zdravilo presnavlja preko citokroma P450 CYP3A4 in aldoketoreduktaz (glejte poglavje 5.2) ter ne zavira nobenega od pomembnejših izoencimov CYP. V klinični študiji farmakokinetike so ugotovili, da specifična inhibicija CYP3A4 s ketokonazolom nima bistvenega vpliva na farmakokinetiko eksemestana.

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

Zdravilo Aromasin je treba uporabljati previdno z zdravili, ki se presnavljajo preko CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko okno. Kliničnih izkušenj s sočasno uporabo zdravila Aromasin z drugimi zdravili za zdravljenje raka ni.

Zdravila Aromasin 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 zdravilo Aromasin, ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Aromasin je kontraindicirano pri nosečih ženskah.

### Dojenje

Ni znano, ali se eksemestan izloča v mleko. Doječe matere ne smejo jemati zdravila Aromasin.

### Ženske v perimenopavzi ali ženske v rodni dobi

Zdravnik se mora pogovoriti o nujnosti uporabe ustrezne kontracepcije z ženskami, ki bi lahko zanosile, vključno s tistimi v perimenopavzi ali s tistimi, ki so pred kratkim prešle v pomenopavzno obdobje; kontracepcija je potrebna, dokler ni jasno in zanesljivo potrjeno, da je ženska v pomenopavznem obdobju (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Po uporabi eksemestana 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

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

Pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk, ki so prejemale adjuvantno zdravljenje z Aromasinom po uvodnem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom, je delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov znašal 7,4 %. Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili vročinski oblivi (22 %), artralgija (18 %) in utrujenost (16 %).

V celotni populaciji bolnic z napredovalim rakom dojk je delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov znašal 2,8 %. Najpogosteje 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).

Med kliničnimi študijami in v obdobju trženja zdravila so poročali o spodaj opisanih neželenih učinkih, ki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost.

Po pogostnosti so neželeni učinki opredeljeni kot 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### ***Bolezni krvi in limfatičnega sistema:***

<i>zelo pogosti</i>	levkopenija <sup>(**)</sup>
<i>pogosti</i>	trombocitopenija <sup>(**)</sup>
<i>neznana</i>	zmanjšano število limfocitov <sup>(**)</sup>

### ***Bolezni imunskega sistema:***

<i>občasni</i>	preobčutljivost
----------------	-----------------

**Presnovne in prehranske motnje:**

*pogosti* anoreksija

**Psihiatrične motnje:**

*zelo pogosti* depresija, nespečnost

**Bolezni živčevja:**

*zelo pogosti* glavobol, omotica

*pogosti* sindrom karpalnega kanala, parestezija

*redki* somnolenca

**Žilne bolezni:**

*zelo pogosti* vročinski oblivi

**Bolezni prebavil:**

*zelo pogosti* bolečine v trebuhu, navzea

*pogosti* bruhanje, diareja, zaprtje, dispepsija

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:**

*redki* hepatitis<sup>(†)</sup>, holestatski hepatitis<sup>(†)</sup>

**Bolezni kože in podkožja:**

*zelo pogosti* hiperhidroza

*pogosti* alopecija, izpuščaj, urtikarija, pruritus

*redki* akutna generalizirana eksantemska pustuloza<sup>(†)</sup>

**Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:**

*zelo pogosti* bolečine v sklepih, mišicah in kosteh<sup>(\*)</sup>

*pogosti* zlom, osteoporoza

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:**

*zelo pogosti* bolečine, utrujenost

*pogosti* periferni edemi, astenija

**Preiskave:**

*zelo pogosti* zvišanje ravni jetrnih encimov, zvišanje ravni bilirubina v krvi, zvišanje ravni alkalne fosfataze v krvi

(\*) Vključujejo: artralgijo in manj pogosto bolečino v okončinah, osteoartritis, bolečine v hrbtu, artritis, mialgijo in togost sklepov.

(\*\*) Pri bolnicah z napredovalim rakom dojke so redko poročali o trombocitopeniji in levkopeniji. Pri približno 20 % bolnic, ki so dobivale zdravilo Aromasin, so opazili občasno zmanjšanje števila limfocitov, zlasti pri tistih, ki so že prej imele limfopenijo. Vendar pa se srednje vrednosti limfocitov pri teh bolnicah s časom niso pomembno spremenile in ni bilo opaziti posledičnega porasta virusnih okužb. Teh učinkov niso opazili pri bolnicah, ki so se zdravile v študijah zgodnjega raka dojke.

(†) Pogostnost izračunana po pravilu 3/X.

Spodnja preglednica prikazuje pogostost 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.

<b>Neželeni učinki in bolezni</b>	<b>Eksemestan (n = 2.249)</b>	<b>Tamoksifen (n = 2.279)</b>
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 %)
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 neželenih učinkov na srcu je bila v študiji IES v skupini z eksemestanom 4,5 % in v skupini s tamoksifenom 4,2 %. Ugotovili so, da ni statistično pomembne razlike 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 menopavzi z zgodnjim rakom dojke in majhnim tveganjem 24 mesecev prejemale eksemestan (n = 73) ali placebo (n = 73). Pri tem je bil eksemestan povezan z znižanjem plazemskega holesterola HDL v povprečju za 7-9 %, medtem ko so pri placebu ugotovili zvišanje za 1 %. V skupini z eksemestanom so opazili tudi 5-6 % znižanje apolipoproteina A1 v primerjavi z 0-2 % pri placebu. Vpliv na ostale analizirane lipidne parametre (skupni holesterol, holesterol LDL, trigliceridi, apolipoprotein B in lipoprotein a) je bil v obeh skupinah zelo podoben. Klinični pomen teh rezultatov ni znan.

Pogostnost razjed na želodcu je bila v študiji IES večja v skupini z eksemestanom (0,7 %) kot v skupini 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 kateremkoli 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so zdravim prostovoljkam dajali do 800 mg zdravila Aromasin v enem odmerku, ženskam v menopavzi z napredovalim rakom dojke pa do 600 mg zdravila Aromasin na dan. Te odmerke so preskušanke dobro prenašale. Enkratni odmerek zdravila Aromasin, ki bi lahko povzročil življenjsko ogrožajoče simptome, ni znan. Pri podganah in psih so ugotavljali smrtni odmerek pri enkratnem peroralnem jemanju, ki je bil 2.000 oz. 4.000-krat večji od priporočenega odmerka pri ljudeh, izraženega v mg/m<sup>2</sup>. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje eksemestana ni, zdravljenje je simptomatsko. Indicirani so splošni podporni ukrepi, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih funkcij in skrbnim opazovanjem bolnice.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, 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 zdravila Aromasin bistveno zmanjša 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 so opazili šibko androgeno delovanje, ki je verjetno posledica njegovega 17-hidro presnovka. Pri preskušanjih z uporabo večjih dnevnih odmerkov zdravilo Aromasin ni imelo merljivih učinkov na adrenalno biosintezo kortizola ali aldosterona, merjeno pred ali po stimulaciji z ACTH, torej je selektivno in ne vpliva na druge encime, ki sodelujejo pri sintezi steroidov.

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

##### Klinična učinkovitost in varnost

##### Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke

Opravljen je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija pri 4.724 pomenopavznih bolnicah, ki so imele raka dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji 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 zdravila Aromasin (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 zdravljenja približno 30 mesecev in mediani spremljanja približno 52 mesecev so rezultati pokazali, da je zaporedno zdravljenje z zdravilom Aromasin 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 zdravilo Aromasin v primerjavi s tamoksifenom zmanjšalo tveganje za ponovitev raka dojk za 24 % (razmerje ogroženosti 0,76;  $p = 0,00015$ ). Ugodnejši vpliv eksemestana na DFS v primerjavi s tamoksifenom je bil opazen ne glede na status bezgavk ali predhodno kemoterapijo.

Zdravilo Aromasin je tudi pomembno zmanjšalo tveganje za kontralateralnega raka dojk (razmerje ogroženosti 0,57,  $p = 0,04158$ ).

V celotni študijski populaciji se je pokazal trend k izboljšanju celokupnega preživetja z eksemestanom (222 smrti) v primerjavi s tamoksifenom (262 smrti); razmerje ogroženosti je bilo 0,85 (log-rank test:  $p = 0,07362$ ), kar pomeni 15 % zmanjšanje tveganja 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 pri eksemestanu statistično pomembno manjše kot pri tamoksifenu (23 % zmanjšanje tveganja; razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 0,77, Waldov hi-kvadrat test:  $p = 0,0069$ ).

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

Opazovani dogodek	Eksemestan št. dogodkov/n (%)	Tamoksifen št. dogodkov/n (%)	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p*
<b>Populacija</b>				
<b>Preživetje brez ponovitve bolezni<sup>a</sup></b>				
Vse bolnice	354 /2.352 (15,1 %)	453 /2.372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ bolnice	289 /2.023 (14,3 %)	370 /2.021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
<b>Kontralateralni rak dojk</b>				
Vse bolnice	20 /2.352 (0,9 %)	35 /2.372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ bolnice	18 /2.023 (0,9 %)	33 /2.021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
<b>Preživetje brez ponovitve raka dojk<sup>b</sup></b>				
Vse bolnice	289 /2.352 (12,3 %)	373 /2.372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ bolnice	232 /2.023 (11,5 %)	305 /2.021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
<b>Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov<sup>c</sup></b>				
Vse bolnice	248 /2.352 (10,5 %)	297 /2.372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ bolnice	194 /2.023 (9,6 %)	242 /2.021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
<b>Celokupno preživetje<sup>d</sup></b>				
Vse bolnice	222 /2.352 (9,4 %)	262 /2.372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ bolnice	178 /2.023 (8,8 %)	211 /2.021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

\* log-rank test; ER+ bolnice = bolnice z rakom dojk s pozitivnimi estrogenskimi receptorji

<sup>a</sup> Preživetje brez ponovitve bolezni je opredeljeno glede na prvi pojav lokalnega ali oddaljenega zasevka, kontralateralnega raka dojk ali smrti iz kateregakoli vzroka.

<sup>b</sup> Preživetje brez ponovitve raka dojk je opredeljeno glede na prvi pojav lokalnega ali oddaljenega zasevka, kontralateralnega raka dojk ali smrti zaradi raka dojk.

<sup>c</sup> Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov je opredeljeno glede na prvi pojav oddaljenega zasevka ali smrti zaradi raka dojk.

<sup>d</sup> Celokupno preživetje je opredeljeno glede na pojav smrti iz kateregakoli vzroka.

Pri podskupini bolnic s pozitivnim ali neznanim statusom estrogenskih receptorjev so opravili dodatno analizo; nekorrigirano 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 podštudije IES so pri ženskah, ki so po 2 do 3 letih zdravljenja s tamoksifenom dobivale zdravilo Aromasin, pokazali zmerno zmanjšanje mineralne gostote kosti (BMD). V celoti je bila v študiji incidenca z zdravljenem povezanih zlomov, ki so jo ocenjevali v obdobju 30 mesecev zdravljenja, večja pri bolnicah, ki so dobivale zdravilo Aromasin, v primerjavi s tistimi, ki so dobivale tamoksifen (4,5 % med prvimi in 3,3 % med drugimi,  $p = 0,038$ ).

Rezultati iz endometrijske podštudije IES nakazujejo, da se je po 2 letih zdravljenja debelina endometrija pri prejemnicah zdravila Aromasin zmanjšala za mediano 33 %, pri prejemnicah tamoksifena pa ni bilo opaznejših sprememb. Zadebelitev endometrija, opisana na začetku zdravljenja v študiji, se je normalizirala ( $< 5$  mm) pri 54 % bolnic, zdravljenih z zdravilom Aromasin.

#### *Mediana spremljanja 87 mesecev v študiji IES*

Po mediani zdravljenja približno 30 mesecev in mediani 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 zdravilo Aromasin v primerjavi s tamoksifenom pomembno zmanjšalo 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 trend izkazovanja večje koristi tamoksifena, ki ni bil statistično pomemben.

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;  $p = 0,02425$ ).

Zdravilo Aromasin je tudi zmanjšalo 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:  $p = 0,0082$ ).

Pri podskupini bolnic s pozitivnim ali neznanim statusom estrogenskih receptorjev so opravili dodatno analizo; nekorigirano 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, o katerih so poročali kot osteoporoznih, ni bilo opaziti.

#### Mediana spremljanja 119 mesecev v študiji IES

Po mediani zdravljenja približno 30 mesecev in mediani 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 vpliv eksemestana na DFS v primerjavi s tamoksifenom je bil opazen ne glede na status bezgavk ali predhodno kemoterapijo.

Eksemestan je tudi 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 zmanjšal tudi tveganje za kontralateralnega raka dojke, vendar pa ta učinek ni bil več statistično pomemben (razmerje ogroženosti 0,75;  $p = 0,10707$ ).

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

Po korekciji za vnaprej opredeljene prognostične dejavnike (tj. status estrogenskih receptorjev, status bezgavk, predhodno kemoterapijo, uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja in uporabo bisfosfonatov) je bilo v celotni študijski populaciji tveganje za smrt pri eksemestanu statistično pomembno manjše kot pri 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 pojavnost drugih primarnih malignih tumorjev (ki niso bili rak dojke) (9,9 %) v primerjavi z bolnicami, zdravljenimi samo s tamoksifenom (12,4 %).

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

#### Glavne ugotovitve glede učinkovitosti iz študije IES pri ženskah v menopavzi z zgodnjim rakom dojke (ITT)

	Št. dogodkov		Razmerje ogroženosti	
	eksemestan	tamoksifen	razmerje ogroženosti	vrednost p
<b>Mediana zdravljenja 30 mesecev in mediana spremljanja 34,5 meseca</b>				
Preživetje brez ponovitve bolezni <sup>a</sup>	213	306	0,69 (95 % IZ: 0,58–0,82)	0,00003
Preživetje brez ponovitve raka dojke <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	142	204	0,70 (95 % IZ: 0,56–0,86)	0,00083
Celokupno preživetje <sup>d</sup>	116	137	0,86 (95 % IZ: 0,67–1,10)	0,22962

## Glavne ugotovitve glede učinkovitosti iz študije IES pri ženskah v menopavzi z zgodnjim rakom dojk (ITT)

	Št. dogodkov		Razmerje ogroženosti	
	eksemestan	tamoksifen	razmerje ogroženosti	vrednost p
<b>Mediana zdravljenja 30 mesecev in mediana spremljanja 52 mesecev</b>				
Preživetje brez ponovitve bolezni <sup>a</sup>	354	453	0,77 (95 % IZ: 0,67–0,88)	0,00015
Preživetje brez ponovitve raka dojk <sup>b</sup>	289	373	0,76 (95 % IZ: 0,65–0,89)	0,00041
Kontralateralni rak dojk	20	35	0,57 (95 % IZ: 0,33–0,99)	0,04158
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov <sup>c</sup>	248	297	0,83 (95 % IZ: 0,70–0,98)	0,02621
Celokupno preživetje <sup>d</sup>	222	262	0,85 (95 % IZ: 0,71–1,02)	0,07362
<b>Mediana zdravljenja 30 mesecev in mediana spremljanja 87 mesecev</b>				
Preživetje brez ponovitve bolezni <sup>a</sup>	552	641	0,84 (95 % IZ: 0,75–0,94)	0,002
Preživetje brez ponovitve raka dojk <sup>b</sup>	434	513	0,82 (95 % IZ: 0,72–0,94)	0,00263
Kontralateralni rak dojk	43	58	0,74 (95 % IZ: 0,50–1,10)	0,12983
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov <sup>c</sup>	353	409	0,85 (95 % IZ: 0,74–0,98)	0,02425
Celokupno preživetje <sup>d</sup>	373	420	0,89 (95 % IZ: 0,77–1,02)	0,08972
<b>Mediana zdravljenja 30 mesecev in mediana spremljanja 119 mesecev</b>				
Preživetje brez ponovitve bolezni <sup>a</sup>	672	761	0,86 (95 % IZ: 0,77–0,95)	0,00393
Preživetje brez ponovitve raka dojk <sup>b</sup>	517	608	0,83 (95 % IZ: 0,74–0,93)	0,00152
Kontralateralni rak dojk	57	75	0,75 (95 % IZ: 0,53–1,06)	0,10707
Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov <sup>c</sup>	411	472	0,86 (95 % IZ: 0,75–0,98)	0,02213
Celokupno preživetje <sup>d</sup>	467	510	0,91 (95 % IZ: 0,81–1,04)	0,15737

IZ = interval zaupanja; IES = študija zgodnjega raka dojk (*Intergroup Exemestane Study*); ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (*Intent-To-Treat*).

- Preživetje brez ponovitve bolezni je opredeljeno glede na prvi pojav lokalnega ali oddaljenega zasevka, kontralateralnega raka dojk ali smrti iz kateregakoli vzroka.
- Preživetje brez ponovitve raka dojk je opredeljeno glede na prvi pojav lokalnega ali oddaljenega zasevka, kontralateralnega raka dojk ali smrti zaradi raka dojk.
- Preživetje brez ponovitve oddaljenih zasevkov je opredeljeno glede na prvi pojav oddaljenega zasevka ali smrti zaradi raka dojk.
- Celokupno preživetje je opredeljeno glede na pojav smrti iz kateregakoli vzroka.

### Zdravljenje napredovalega raka dojk

V randomiziranem in strokovno recenziranem kontroliranem kliničnem preskušanju pri pomenopavznih bolnicah z napredovalim rakom dojk (ki je napredoval med ali po zdravljenju s tamoksifenom, danem bodisi kot adjuvantno zdravljenje ali kot zdravljenje prvega izbora za napredovalo bolezen) je dnevni odmerek 25 mg zdravila Aromasin statistično pomembno podaljšal čas preživetja, čas do napredovanja bolezni (TTP - *Time to Progression*) in čas do prenehanja učinkovitosti zdravljenja (TTF - *Time to Treatment Failure*) v primerjavi s standardnim hormonskim zdravljenjem z megestrol acetatom.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralnem jemanju tablet zdravila Aromasin se eksemestan hitro absorbira. Delež odmerka, ki se absorbira iz prebavil, je velik. Absolutna biološka uporabnost zdravila pri človeku ni znana, predvidevajo pa, da je omejena zaradi obsežne presnove 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 eksemestan največjo plazemsko koncentracijo 18 ng/ml po 2 urah. Sočasno jemanje zdravila 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, končni razpolovni čas izločanja je 24 ur. Vezava učinkovine na plazemske beljakovine je 90 % in ni odvisna od koncentracije. Eksemestan in njegovi presnovki se ne vežejo na eritrocite.

Pri eksemestanu ni nepričakovanega kopičenja zdravila po večkratnih odmerkih.

#### Izločanje

Eksemestan se presnavlja z oksidacijo metilenske skupine na mestu 6 preko izoencima CYP3A4 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 zaviranje aromataze, ki ga povzročijo, manjša od zaviranja, ki ga povzroči osnovna učinkovina.

Količina nespremenjenega zdravila, ki se izloči z urinom, ustreza 1 % odmerka. V času enega tedna se v urin in blato izloči približno enaka količina (40 %) s <sup>14</sup>C radiomarkiranega eksemestana.

#### Posebne populacije

##### *Starost*

Statistično pomembna korelacija med sistemsko izpostavljenostjo zdravilu Aromasin in starostjo preskušank ni bila ugotovljena.

##### *Ledvična okvara*

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

Glede na varnostni profil eksemestana 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 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 je vpliv eksemestana na reproduktivne in ostale organe v splošnem lahko posledica njegovih farmakoloških učinkov. Druge toksične učinke (na jetra, ledvica ali osrednji živčni sistem) so opazili le po izpostavljenosti, ki je bila toliko večja od največje izpostavljenosti pri človeku, da je pomembnost teh učinkov za klinično uporabo zdravila majhna.

#### Mutagenost

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

#### Reproduktivna toksičnost

Eksemestan se je izkazal kot embriotoksičen 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 samičkah 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 velikem odmerku (150 in 450 mg/kg/dan) pri obeh spolih opazili večjo incidenco jetrnih neoplazem. Menijo, da je ta izsledok povezan z indukcijo jetrnih mikrosomskih encimov; gre za učinek, opažen pri miših, ne pa v kliničnih študijah. Pri velikem odmerku (450 mg/kg/dan) so pri mišjih samcih opazili tudi večjo incidenco ledvičnih tubulnih adenomov. Ta sprememba velja za specifično za živalsko vrsto in spol in se je pojavila pri odmerku, ki predstavlja 63-krat večjo izpostavljenost, kot je dosežena pri terapevtskem odmerku za človeka. Nobeden od opaženih učinkov ne velja za klinično pomembnega, kar zadeva zdravljenje bolnikov z eksemestanom.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

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

#### *Sladkorna obloga:*

- hipromeloza (E464)
- polivinilalkohol
- simetikon
- makrogol 6000
- saharoza
- lahki magnezijev subkarbonat
- titanov dioksid (E171)
- metilparahidroksibenzoat (E218)
- vosek - cetilester
- smukec (E553b)
- vosek karnauba (E903)

#### *Farmacevtsko črnilo:*

- šelak (E904)
- etilalkohol
- železovi oksidi (E172)
- titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 30 tabletami v pretisnih omotih (aluminij-PVDC/PVC-PVDC).

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

H/01/00212/001

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10.12.2001

Datum zadnjega podaljšanja: 16.09.2011

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.02.2022