

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Exedral 25, 25 mg, film tablete
INN: eksemestan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 25 mg eksemestana.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Bela, okrugla, bikonveksna film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Exedral 25 je indikovano kod žena u postmenopauzi za pomoćnu (adjuvantnu) terapiju invazivnog ranog karcinoma dojke (engl. *early breast carcinoma*) sa pozitivnim nalazom estrogenih receptora, posle završetka inicijalne adjuvantne terapije tamoksifenom u teajanju od 2 do 3 godine.

Lek Exedral 25 je indikovano za lečenje uznapredovalog karcinoma dojke kod žena kod kojih je menopauza nastupila prirodnim putem ili je bila indukovana, i kod kojih je bolest napredovala posle primene antiestrogene terapije. Efikasnost nije zabeležena kod pacijentkinja sa negativnim nalazom estrogenih receptora.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasle i starije pacijentkinje

Preporučena doza leka Exedral 25 je jedna tableta od 25 mg, koja se primenjuje jednom dnevno, najbolje posle obroka.

Kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke terapiju lekom Exedral 25 bi trebalo nastaviti do završetka petogodišnje primene kombinovane sekvencijalne pomoćne hormonske terapije (tamoksifen, a zatim Exedral 25) ili ranije u slučaju da dođe do pojave relapsa tumora.

Kod pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke, terapiju lekom Exedral 25 bi trebalo nastaviti do pojave evidentnog napredovanja tumorskog procesa.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijentkinja sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena kod dece.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Premenopauza, trudnoća ili dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Exedral 25 ne treba primenjivati kod žena sa endokrinim statusom premenopauze. Stoga, kada god je to klinički opravdano, postojanje menopauze treba potvrditi određivanjem koncentracije LH, FSH i estradiola.

Lek Exedral 25 treba primenjivati sa oprezom kod pacijentkinja sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

Eksemestan drastično smanjuje koncentraciju estrogena, zbog čega su nakon njegove primene uočeni smanjenje mineralne gustine kostiju (engl. *bone mineral density* – BMD) i povećana učestalost preloma kostiju (videti odeljak 5.1). Prilikom započinjanja adjuvatne terapije lekom Exedral 25, potrebno je da se kod žena sa osteoporozom, kao i kod onih sa rizikom od osteoporoze, izvrši procena gustine koštanog tkiva, a na osnovu važećih kliničkih smernica i prakse. Kod pacijentkinja sa uznapredovalom bolešću, potrebno je individualno proceniti mineralnu gustinu kostiju (BMD) od slučaja do slučaja. Iako nisu dostupni adekvatni podaci koji pokazuju efekte terapije eksemestanom na smanjenje mineralne gustine kostiju, pacijentkinje na terapiji lekom Exedral 25 treba pažljivo pratiti, a kod pacijentkinja sa rizikom uvesti profilaksu ili terapiju osteoporoze.

Pre započinjanja terapije inhibitorom aromataze treba razmotriti rutinsku procenu nivoa 25-hidroksi vitamina D usled visoke učestalosti teškog deficita kod žena sa ranim karcinomom dojke. Ženama sa deficitom vitamina D treba propisati adekvatnu supstitucionu terapiju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Rezultati ispitivanja u *in vitro* uslovima su pokazali da se lek metaboliše aktivnošću citohroma P450 CYP3A4 i aldoketoreduktaza (videti odeljak 5.2) i da ne inhibira nijedan od glavnih CYP izoenzima. U kliničkom farmakokinetičkom ispitivanju, specifična inhibicija CYP3A4 ketokonazolom nije imala značajne efekte na farmakokinetiku eksemestana.

U jednom ispitivanju interakcije rifampicina, snažnog induktora CYP450 primenjenog u dozi od 600 mg dnevno, i eksemestana primenjenog u jednokratnoj dozi od 25 mg, PIK (površina ispod krive) eksemestana bio je smanjen za 54%, a C_{max} za 41%. Iako klinički značaj ove interakcije nije ispitivan, istovremena primena lekova, kao što su rifampicin, antikonvulzivi (npr. fenitoin i karbamazepin) i biljni preparati koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*), a koji su svi poznati induktori CYP3A4, može redukovati efikasnost leka Exedral 25.

Istovremenu primenu leka Exedral 25 sa lekovima koji se metabolišu preko CYP3A4 i imaju malu terapijsku širinu treba sprovoditi sa oprezom. Ne postoje klinička iskustva u vezi sa istovremenom primenom leka Exedral 25 i drugih antitumorskih lekova.

Lek Exedral 25 ne treba istovremeno primenjivati sa lekovima koji sadrže estrogen, jer bi se na taj način smanjilo njegovo farmakološko dejstvo.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primeni eksemestana kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Stoga je lek Exedral 25 kontraindikovano tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se eksemestan izlučuje u majčino mleko. Lek Exedral 25 je kontraindikovano tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Žene u perimenopauzi ili u reproduktivnom periodu

Sve dok se u potpunosti ne utvrdi njihov postmenopauzni status (videti odeljke 4.3 i 4.4) žene koje mogu ostati trudne, uključujući žene koje su u perimenopauzi ili koje su od skora u postmenopauzi, treba uputiti na neophodnost sprovođenja adekvatnih mera kontracepcije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Exedral 25 ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pospanost, somnolencija, astenija i vrtoglavica su prijavljeni pri primeni eksemestana. Pacijentkinje treba uputiti da ukoliko do navedenih neželjenih dejstava dođe, njihove fizičke i/ili mentalne sposobnosti neophodne za rukovanje mašinama ili upravljanje vozilima, mogu biti smanjene.

4.8. Neželjena dejstva

Rezultati svih sprovedenih kliničkih studija pokazali su da se eksemestan u uobičajenoj dozi od 25 mg na dan generalno dobro podnosi, pri čemu su neželjeni efekti obično bili blagi do umereni.

Kod pacijentkinja sa ranim karcinomom dojke, koje su kao pomoćnu terapiju inicijalno primale tamoksifen, a zatim eksemestan, stopa obustave primene leka usled pojave neželjenih dejstava iznosila je 7,4%. Najčešće prijavljena neželjena dejstva bila su naleti vrućine (22%), artralgiya (18%) i zamor (16%).

U ukupnoj populaciji pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke stopa obustave primene leka usled pojave neželjenih dejstava iznosila je 2,8%. Najčešće prijavljena neželjena dejstva bila su naleti vrućine (14%) i mučnina (12%).

Najveći broj neželjenih dejstava se može dovesti u vezu sa uobičajenim farmakološkim posledicama smanjenja koncentracije estrogena (npr. naleti vrućine).

Neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja su navedena u nastavku, po klasi sistema organa i učestalosti.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana sledećom konvencijom: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), veoma retka ($<1/10000$) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
veoma česta	leukopenija ^(**)
česta	trombocitopenija ^(**)
nepoznata	smanjen broj limfocita ^(**)
Poremećaji imunskog sistema	
povremena	preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
česta	anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	
veoma česta	depresija, insomnija
Poremećaji nervnog sistema	
veoma česta	glavobolja, vrtoglavica
česta	sindrom karpalnog tunela, parestezija
retka	somnolencija
Vaskularni poremećaji	
veoma česta	naleti vrućine
Gastrointestinalni poremećaji	
veoma česta	bol u stomaku, mučnina

česta	povraćanje, dijareja, konstipacija, dispepsija
Hepatobilijarni poremećaji	
veoma česta	povećane vrednosti enzima jetre, povećana koncentracija bilirubina u krvi, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi
retka	hepatitis ⁽⁺⁾ , holestatski hepatitis ⁽⁺⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
veoma česta	pojačano znojenje
česta	alopecija, osip, urtikarija, svrab
retka	akutna generalizovana egzantematozna pustuloza ⁽⁺⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
veoma česta	bol u zglobovima, mišićima i kostima ^(*)
česta	prelomi kostiju (fracture), osteoporoza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
veoma česta	bol, zamor
česta	periferni edem, astenija

(*) Obuhvata artralgiiju, a ređe i bolove u ekstremitetima, osteoartritis, bol u leđima, artritis, mialgiju i ukočenost zglobova.

(**) Kod pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke, retko su prijavljivane trombocitopenija i leukopenija. Kod oko 20% pacijentkinja na terapiji eksemestanom, a posebno kod onih sa već postojećom limfocitopenijom, uočeno je povremeno smanjenje broja limfocita. Međutim, srednje vrednosti broja limfocita se nisu značajno promenile tokom vremena kod ovih pacijentkinja, i nije bilo pratećeg porasta broja virusnih infekcija. Ovi navedeni efekti nisu uočeni kod pacijentkinja u okviru studija sa karcinomom dojke u ranoj fazi.

(⁺) Učestalost preračunata na osnovu pravila 3/X.

U tabeli koja sledi prikazana je učestalost unapred definisanih neželjenih dejstava i oboljenja zabeleženih u ispitivanju na pacijentkinjama sa ranim karcinomom dojke (engl. *Intergroup Exemestane Study* - IES), i to bez obzira na uzrok, koja su se javljala kod pacijentkinja u toku primene terapije, kao i ona koja su prijavljena do 30 dana po obustavljanju terapije.

Neželjena dejstva i oboljenja	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksifen (N = 2279)
Naleti vrućine	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Zamor	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%)
Ginekološka oboljenja	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Vrtoglavica	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%)
Ostali primarni karcinomi	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%)
Frakture kao posledica osteoporoze	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarkt miokarda	13 (0,6%)	4 (0,2%)

U IES ispitivanju učestalost ishemijskih kardioloških događaja u grupama koje su primale eksemestan i tamoksifen je iznosila 4,5% prema 4,2%, redom. Nije primećena značajna razlika za bilo koji pojedinačni

kardiovaskularni događaj uključujući hipertenziju (9,9% prema 8,4%), infarkt miokarda (0,6% prema 0,2%) i srčanu insuficijenciju (1,1% prema 0,7%).

U IES ispitivanju, hiperholesterolemija se javljala u većem procentu prilikom upotrebe eksemestana u poređenju sa tamoksifenom (3,7% prema 2,1%).

U zasebnom, dvostruko slepom, randomizovanom ispitivanju kod žena u postmenopauzi sa ranim stadijumom karcinoma dojke niskog rizika koje su lečene eksemestanom (n=73) ili placebo (n=73) tokom 24 meseca, eksemestan je povezan sa prosečnim srednjim smanjenjem koncentracije HDL holesterola u plazmi od 7-9%, u odnosu na povećanje od 1% kod placeba. Takođe, u grupi koja je primala eksemestan, zabeleženo je smanjenje apolipoproteina A1 od 5-6%, u poređenju sa 0-2% kod placeba. Efekat na druge ispitivane lipidne parametre (ukupan holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, apolipoprotein-B i lipoprotein-a) je bio veoma sličan u obe ispitivane grupe. Klinički značaj ovih rezultata nije jasan.

U IES ispitivanju primećena je pojava ulkusa želuca veće učestalosti u grupi koja je primala eksemestan u odnosu na grupu koja je primala tamoksifen (0,7% prema < 0,1%). Većina pacijenata sa ulkusom želuca u eksemestan grupi primala je istovremenu terapiju nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i/ili su ranije primali ove lekove.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Klinička ispitivanja eksemestana sprovedena su primenom pojedinačne doze do 800 mg u grupi zdravih žena dobrovoljaca i do 600 mg na dan u grupi žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke. Ispitanice su dobro podnele primenu ovih doza. Nije poznata jednokratna doza eksemestana čija bi primena mogla da rezultuje pojavom životno ugrožavajućih simptoma. Kod pacova i pasa je zabeleženo da smrtni ishod nastupa posle oralne primene jednokratne doze veće 2000 (pacov), odnosno 4000 (pas) puta u odnosu na dozu preporučenu kod ljudi, a koja je standardizovana na osnovu telesne površine (mg/m²). Ne postoji specifični antidot kod predoziranja, stoga se moraju primeniti simptomatske mere. Indikovana je primena opštih suportivnih mera, kao što su npr. učestalo merenje vitalnih znakova i pažljivo praćenje pacijentkinje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormonski antagonisti i srodni lekovi, Inhibitori enzima aromataze

ATC šifra: L02BG06

Mehanizam dejstva

Eksemestan je ireverzibilni, steroidni inhibitor aromataze, strukturno sličan prirodnom supstratu androstenedionu. Kod žena u postmenopauzi, estrogeni se primarno sintetišu konverzijom androgena u estrogene dejstvom enzima aromataze u perifernim tkivima. Smanjenje količine estrogena izazvano inhibicijom aromataze predstavlja osnov efikasne i selektivne terapije hormonski zavisnog karcinoma dojke

kod žena u postmenopauzi. Oralna primena eksemestana kod žena u postmenopauzi značajno je smanjila koncentraciju serumskog estrogena, počevši sa dozom od 5 mg, dok se maksimalna supresija (> 90%) dostiže pri primeni doze od 10-25 mg. Primena leka u dnevnoj dozi od 25 mg kod žena u postmenopauzi sa karcinomom dojke redukuje aktivnost ukupne telesne aromataze za 98%.

Eksemestan uopšte ne ispoljava progestogenu niti estrogenu aktivnost. Blaga androgena aktivnost, verovatno izazvana 17-hidro derivatom, uočena je uglavnom pri primeni većih doza. U ispitivanjima višekratne primene u toku dana, nisu uočena bilo kakva dejstva eksemestana na biosintezu kortizola ili aldosterona u nadbubrežnoj žlezdi, merene pre ili posle stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTH), čime je pokazana selektivnost dejstva eksemestana u odnosu na druge enzime uključene u sintezu steroidnih hormona.

Supstitucija glikokortikoidima ili mineralokortikoidima iz tog razloga nije potrebna. Blago povećanje koncentracija serumskog LH i FSH, koje ne zavisi od primenjene doze, uočeno je čak i posle primene malih doza. Međutim, ovaj efekat je očekivan u odnosu na farmakološku grupu kojoj lek pripada i verovatno je rezultat povratnog dejstva na hipofizu, odnosno smanjenja koncentracije estrogena koji dalje stimuliše sekreciju gonadotropina iz hipofize i kod žena u postmenopauzi.

Klinička efikasnost i bezbednost

Adjuvantna terapija ranog karcinoma dojke

U jednoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (IES) sprovedenoj na 4724 pacijentkinja u postmenopauzi sa pozitivnim nalazom estrogenih receptora ili primarnim karcinomom dojke nepoznate etiologije, pacijentkinje kod kojih nije bilo znakova bolesti posle primene adjuvantne terapije tamoksifenom u toku 2-3 godine su randomizovane da primaju eksemestan (25 mg/dan) u toku 2-3 godine ili tamoksifen (20 ili 30 mg/dan) do završetka ukupnog petogodišnjeg perioda pod hormonskom terapijom.

Prosečno praćenje u periodu od 52 meseca u IES ispitivanju

Posle prosečnog trajanja terapije od oko 30 meseci i prosečnog praćenja pacijentkinja od oko 52 meseca, rezultati su pokazali da je sekvencijalna terapija eksemestanom posle dvogodišnje ili trogodišnje adjuvantne terapije tamoksifenom bila udružena sa klinički i statistički značajnim produženjem vremena preživljavanja bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival - DFS*) u odnosu na nastavak primene tamoksifena. Analiza je pokazala da je u posmatranom periodu primena eksemestana smanjila rizik za ponovnu pojavu karcinoma dojke za 24% u poređenju sa tamoksifenom (odnos rizika 0,76; $p = 0,00015$). Povoljni efekti primene eksemestana u odnosu na tamoksifen, uzimajući u obzir vreme preživljavanja bez znakova bolesti, bili su očigledni bez obzira na stanje limfnih žlezda ili prethodnu hemioterapiju.

Eksemestan je takođe značajno redukovao rizik za pojavu kontralateralnog karcinoma dojke (odnos rizika 0,57; $p = 0,04158$).

U ukupnoj ispitivanoj populaciji, zabeležen je trend poboljšanja ukupnog preživljavanja u grupi koja je primala eksemestan (222 smrtna ishoda) u poređenju sa grupom koja je primala tamoksifen (262 smrtna ishoda) sa odnosom rizika 0,85 (*log-rank test*: $p = 0,07362$), što predstavlja 15% smanjenja rizika od smrti u korist eksemestana. Zabeleženo je statistički značajno smanjenje od 23% u riziku od smrti (odnos rizika za ukupno preživljavanje 0,77; *Wald chi square test*: $p=0,0069$) u grupi koja je primala eksemestan u poređenju sa grupom koja je primala tamoksifen nakon podešavanja prethodno definisanih prognostičkih faktora (npr. ER status, nodalni status, prethodna hemioterapija, primena HRT (hormonska supstitucionna terapija - engl. *hormone replacement therapy*) i primena bifosfonata).

Najvažniji pokazatelji efikasnosti u periodu od 52 meseca kod svih pacijentkinja (*intention to treat* populacija) i kod pacijentkinja sa pozitivnim nalazom estrogenih receptora

Ishod	Eksemestan	Tamoksifen	Odnos rizika	
Populacija	Broj/ukupan broj - N (%)	Broj/ukupan broj - N (%)	(interval pouzdanosti = 95% CI)	p-vrednost*
Preživljavanje bez znakova bolesti^a				
Sve pacijentkinje	354/2352 (15,1%)	453/2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ pacijentkinje	289/2023 (14,3%)	370/2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Kontralateralni karcinom dojke				
Sve pacijentkinje	20/2352 (0,9%)	35/2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ pacijentkinje	18/2023 (0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Preživljavanje bez karcinoma dojke^b				
Sve pacijentkinje	289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ pacijentkinje	232/2023 (11,5%)	305/2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Preživljavanje bez udaljenih metastaza^c				
Sve pacijentkinje	248/2352 (10,5%)	297/2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ pacijentkinje	194/2023 (9,6%)	242/2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Ukupno preživljavanje^d				
Sve pacijentkinje	222/2352 (9,4%)	262/2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ pacijentkinje	178/2023 (8,8%)	211/2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

*Log-rank test; ER+ pacijentkinje = pacijentkinje sa pozitivnim nalazom estrogenih receptora.

^aPreživljavanje bez znakova bolesti se definiše kao inicijalna rekurentna pojava lokalnog ili udaljenog procesa, kontralateralnog karcinoma dojke ili smrtnog ishoda bez obzira na uzrok.

^bPreživljavanje bez karcinoma dojke se definiše kao inicijalna rekurentna pojava lokalnog ili udaljenog procesa, kontralateralnog karcinoma dojke ili smrtnog ishoda usled karcinoma dojke.

^cPreživljavanje bez udaljenih metastaza se definiše kao inicijalna rekurentna pojava udaljenog procesa ili smrtni ishod usled karcinoma dojke.

^dUkupno preživljavanje se definiše kao pojava smrtnog ishoda bez obzira na uzrok.

U dodatnoj analizi podgrupa pacijentkinja sa pozitivnim nalazom estrogenih receptora ili sa nepoznatim statusom, nepodešen odnos rizika ukupnog preživljavanja je bio 0,83 (*log-rank* test: $p=0,04250$), odnosno smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 17%, što je bilo statistički i klinički značajno.

Rezultati IES podstudije uticaja na kosti su pokazali da se kod žena lečenih eksemestanom, posle 2-3 godine terapije tamoksifenom, beleži umereno smanjenje mineralne gustine kostiju. Ukupno u toku studije, posle 30 meseci terapije, učestalost pojave fraktura bila je veća kod pacijentkinja koje su primale eksemestan od onih koje su dobijale tamoksifen (4,5% prema 3,3%, $p=0,038$).

Rezultati IES podstudije uticaja leka na endometrijum ukazuju da posle dvogodišnje terapije prosečno smanjenje debljine endometrijuma kod pacijentkinja koje su primale eksemestan iznosi 33% u odnosu na pacijentkinje koje su dobijale tamoksifen kod kojih nije bilo značajne promene debljine endometrijuma.

Proces zadebljavanja endometrijuma koji je zabeležen na početku ispitivanja, u toku trajanja studije se vratio na normalne vrednosti (< 5 mm) kod 54% pacijentkinja koje su primale eksemestan.

Prosečno praćenje u periodu od 87 meseci u IES ispitivanju

Posle prosečnog trajanja terapije od oko 30 meseci i prosečnog praćenja pacijentkinja od oko 87 meseci, rezultati su pokazali da je sekvencijalna terapija eksemestanom posle dvogodišnje ili trogodišnje adjuvantne terapije tamoksifenom bila udružena sa klinički i statistički značajnim produženjem vremena preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na nastavak primene terapije tamoksifena. Rezultati su pokazali da je u posmatranom periodu ispitivanja primena eksemestana značajno smanjila rizik od ponovne pojave karcinoma dojke za 16% u poređenju sa tamoksifenom (odnos rizika 0,84; $p=0,002$).

Sveukupno, povoljan efekat primene eksemestana u odnosu na tamoksifen, sa aspekta DFS, bio je očigledan, bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu hormonsku ili hemioterapiju. Statistički značaj se nije održao u nekoliko podgrupa sa malim brojem pacijentkinja. U ovim grupama pokazan je trend u korist eksemestana kod pacijentkinja sa više od 9 pozitivnih limfnih čvorova ili prethodnom CMF hemioterapijom (protokol sa ciklofosamidom, metotreksatom i 5-fluorouracilom). Kod pacijentkinja sa nepoznatim nodalnim statusom, drugom prethodnom hemioterapijom, kao i nepoznatim/nedostajućim statusom prethodne hormonske terapije, uočen je trend u korist tamoksifena koji nije bio statistički značajan.

Pored toga, eksemestan je takođe značajno produžio preživljavanje bez karcinoma dojke (odnos rizika 0,82; $p=0,00263$) i preživljavanje bez udaljenih metastaza (odnos rizika 0,85; $p=0,02425$).

Eksemestan je takođe smanjio rizik od pojave kontralateralnog karcinoma dojke, iako ovaj efekat nije više bio statistički značajan u posmatranom periodu ispitivanja (odnos rizika 0,74; $p=0,12983$). U celokupnoj ispitivanoj populaciji, uočen je trend poboljšanja ukupnog preživljavanja sa eksemestanom (373 smrtna ishoda) u poređenju sa tamoksifenom (420 smrtnih ishoda) sa odnosom rizika 0,89 (*log rank test*: $p=0,08972$), što predstavlja smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 11% u korist eksemestana. U celokupnoj ispitivanoj populaciji zabeleženo je statistički značajno smanjenje smrtnog ishoda od 18% (odnos rizika za ukupno preživljavanje 0,82; *Wald chi square test*: $p=0,0082$) sa eksemestanom u poređenju sa tamoksifenom, nakon prilagođavanja prethodno definisanih prognostičkih faktora (npr. status estrogenih receptora (ER), nodalni status, prethodna hemioterapija, primena HRT i primena bifosfonata).

U dodatnoj analizi podgrupa pacijentkinja sa pozitivnim nalazom estrogenih receptora ili sa nepoznatim statusom, nepodešen odnos rizika ukupnog preživljavanja je bio 0,86 (*log-rank test*: $p=0,04262$), što predstavlja statistički i klinički značajno smanjenje rizika od umiranja od 14%.

Rezultati jedne podstudije ispitivanja kostiju ukazuju na to da je terapija eksemestanom u trajanju od 2 do 3 godine, nakon lečenja tamoksifenom sprovedenog u trajanju 2 do 3 godine, dovela do povećanog gubitka koštane mase tokom terapije (srednji procenat promene BMD u 36. mesecu u odnosu na početne vrednosti: -3,37 [kičma], -2,96 [kuk ukupno] za eksemestan u poređenju sa -1,29 [kičma], -2,02 [kuk ukupno] za tamoksifen). Međutim, do kraja 24. meseca nakon završetka terapije, između ove dve grupe razlike u promeni BMD u odnosu na početne vrednosti bile su minimalne, pri čemu je grupa koja je primala tamoksifen imala blago veće finalno smanjenje BMD na svim mestima (srednji procenat promene BMD u 24. mesecu po završetku terapije u odnosu na početne vrednosti: -2,17 [kičma], -3,06 [kuk ukupno] za eksemestan u poređenju sa -3,44 [kičma], -4,15 [kuk ukupno] za tamoksifen).

Ukupan broj fraktura koji je prijavljen tokom terapije i perioda praćenja bio je značajno veći u grupi koja je primala eksemestan u poređenju sa grupom koja je primala tamoksifen (169 [7,3%] u odnosu na 122 [5,2%]; $p=0,004$), ali nije bila uočena razlika u broju fraktura povezanih sa osteoporozom.

Finalno praćenje u periodu od 119 meseci u IES ispitivanju

Posle prosečnog trajanja terapije od oko 30 meseci i prosečnog praćenja pacijentkinja od oko 119 meseci, rezultati su pokazali da je sekvencijalna terapija eksemestanom posle dvogodišnje ili trogodišnje adjuvantne terapije tamoksifenom bila udružena sa klinički i statistički značajnim produženjem vremena preživljavanja bez znakova bolesti u odnosu na nastavak primene tamoksifena. Analiza je pokazala da je tokom posmatranog perioda ispitivanja primena eksemestana smanjila rizik od ponovne pojave karcinoma dojke za

14% u poređenju sa tamoksifenom (odnos rizika 0,86; $p=0,00393$). Povoljan efekat primene eksemestana u odnosu na tamoksifen, sa aspekta DFS, bio je očigledan, bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu hemioterapiju.

Eksemestan je takođe značajno produžio preživljavanje bez karcinoma dojke (odnos rizika 0,83; $p<0,00152$) i preživljavanje bez udaljenih metastaza (odnos rizika 0,86; $p=0,02213$). Eksemestan je takođe smanjio rizik od kontralateralnog karcinoma dojke, međutim ovaj efekat više nije bio statistički značajan (odnos rizika 0,75; $p=0,10707$).

U celokupnoj ispitivanoj populaciji, nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju između dve grupe, sa 467 smrtnih ishoda (19,9%) do kojih je došlo u grupi koja je primala eksemestan, u poređenju sa 510 smrtnih ishoda (21,5%) u grupi koja je primala tamoksifen (odnos rizika 0,91; $p=0,15737$, bez prilagođavanja za višestruka ispitivanja). U podgrupama pacijentkinja sa pozitivnim nalazom estrogenih receptora ili sa nepoznatim statusom, nepodešen odnos rizika ukupnog preživljavanja je bio 0,89 (*log-rank* test: $p=0,07881$), u grupi koja je primala eksemestan u poređenju sa grupom koja je primala tamoksifen.

U celokupnoj ispitivanoj populaciji zabeleženo je statistički značajno smanjenje od 14% u riziku od smrti (odnos rizika za ukupno preživljavanje 0,86; *Wald chi square* test: $p=0,0257$) sa eksemestanom u poređenju sa tamoksifenom, nakon podešavanja prethodno definisanih prognostičkih faktora (npr. hormonski status - ER, nodalni status, prethodna hemioterapija, primena HRT i primena bifosfonata).

Uočena je manja incidenca drugih primarnih karcinoma (izuzimajući karcinom dojke) u grupi pacijentkinja koje su primale eksemestan u odnosu na grupu koja je primala samo tamoksifen (9,9% u odnosu na 12,4%).

U glavnoj studiji, u kojoj je medijana vremena praćenja svih ispitanica bilo 119 meseci (0-163,94) i medijana trajanja terapije eksemestanom od 30 meseci (0-40,41), pojava fraktura kostiju zabeležena je kod 169 pacijentkinja (7,3%) u eksemestan grupi u poređenju sa 122 pacijentkinje (5,2%) u tamoksifen grupi ($p=0,004$).

Rezultati efikasnosti u IES ispitivanju kod žena u postmenopauzi sa ranim karcinomom dojke (ITT)				
	Broj događaja		Odnos rizika	
	eksemestan	tamoksifen	Odnos rizika	p-vrednost
Medijana trajanja terapije od 30 meseci i medijana praćenja od 34,5 meseci				
Preživljavanje bez znakova bolesti ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Preživljavanje bez karcinoma dojke ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Kontralateralni karcinom dojke	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Preživljavanje bez udaljenih metastaza ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Ukupno preživljavanje ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Medijana trajanja terapije od 30 meseci i medijana praćenja od 52 meseca				
Preživljavanje bez znakova bolesti ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Preživljavanje bez karcinoma dojke ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Kontralateralni karcinom dojke	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Preživljavanje bez udaljenih metastaza ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Ukupno preživljavanje ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Medijana trajanja terapije od 30 meseci i medijana praćenja od 87 meseci				
Preživljavanje bez znakova bolesti ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Preživljavanje bez karcinoma dojke ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Kontralateralni karcinom dojke	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Preživljavanje bez udaljenih metastaza ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Ukupno preživljavanje ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972

Medijana trajanja terapije od 30 meseci i medijana praćenja od 119 meseci				
Preživljavanje bez znakova bolesti ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Preživljavanje bez karcinoma dojke ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Kontralateralni karcinom dojke	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Preživljavanje bez udaljenih metastaza ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Ukupno preživljavanje ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

IES = *Intergroup Exemestane Study*

ITT = *intention-to-treat* populacija

^a Preživljavanje bez znakova bolesti se definiše kao inicijalna rekurentna pojava lokalnog ili udaljenog procesa, kontralateralnog karcinoma dojke ili smrtnog ishoda bez obzira na uzrok.

^b Preživljavanje bez karcinoma dojke se definiše kao inicijalna rekurentna pojava lokalnog ili udaljenog procesa, kontralateralnog karcinoma dojke ili smrtnog ishoda usled karcinoma dojke.

^c Preživljavanje bez udaljenih metastaza se definiše kao inicijalna rekurentna pojava udaljenog procesa ili smrtni ishod usled karcinoma dojke.

^d Ukupno preživljavanje se definiše kao pojava smrtnog ishoda bez obzira na uzrok.

Terapija uznapredovalog karcinoma dojke

U jednom randomizovanom i kontrolisanom, recenziranom kliničkom ispitivanju eksemestan primenjivan u dnevnoj dozi od 25 mg pokazao je statistički značajno produženje vremena preživljavanja, vremena do ponovne progresije bolesti (engl. *Time to Progression – TTP*) i vremena do pojave izostanka terapijskog dejstva leka (engl. *Time to Treatment Failure – TTF*) u odnosu na standardnu hormonsku terapiju sa megestrol-acetatom kod žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke, čija je bolest napredovala posle, ili u toku terapije tamoksifenom, bez obzira da li je on bio primenjen kao adjuvantna terapija ili terapija prve linije lečenja u uznapredovaloj fazi bolesti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene eksemestan film tablete se brzo resorbuju. Frakcija primenjene doze koja se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta je velika. Apsolutna biološka raspoloživost leka kod ljudi nije poznata, iako se očekuje da bude ograničena ekstenzivnim metabolizmom prvog prolaska kroz jetru. Sličan efekat je doveo do apsolutne biološke raspoloživosti leka kod pacova i pasa u iznosu od 5%. Nakon primene pojedinačne doze od 25 mg, maksimalna koncentracija leka u plazmi od 18 nanograma/mL postiže se posle dva sata. Istovremena primena leka sa hranom povećava biološku raspoloživost za 40%.

Distribucija

Volumen distribucije eksemestana, bez korekcije u odnosu na oralnu biološku raspoloživost, iznosi 20000 litara. Kinetika leka je linearnog karaktera, a ukupno poluvreme eliminacije iznosi 24 sata. Vezivanje eksemestana za proteine plazme je 90% i ne zavisi od njegove koncentracije. Eksemestan i njegovi metaboliti se ne vezuju za eritrocite.

Posle primene ponovljenih doza ne dolazi do pojave neočekivane akumulacije eksemestana.

Eliminacija

Eksemestan se metaboliše oksidacijom njegove metilenske grupe na poziciji broj 6 preko CYP3A4 izoenzima i/ili redukcijom 17-keto grupe dejstvom aldoaketoreduktaze, posle čega sledi konjugacija. Klirens eksemestana, bez korekcije u odnosu na oralnu biološku raspoloživost, iznosi 500 L/sat.

Metaboliti su inaktivni ili inhibiraju aromatazu u manjoj meri u odnosu na sam eksemestan.

Količina primenjene doze leka koja se u nepromenjenom obliku izlučuje urinom iznosi 1%. Eliminacija ¹⁴C-obebeženog eksemestana posle jedne nedelje podjednaka je u urinu i fecesu (po 40%).

Ostale posebne populacije

Starosno doba

Nije uočena značajna korelacija između sistemske izloženosti eksemestanu i starosti pacijentkinja.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina $CL_{cr} < 30$ mL/min) zabeležena je dvostruko veća sistemska izloženost eksemestanu u odnosu na zdrave ispitanice. Uzimajući u obzir bezbednosni profil eksemestana, prilagođavanje doze nije potrebno.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijentkinja sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre izloženost eksemestanu je 2-3 puta veća u poređenju sa zdravim ispitanicima. Uzimajući u obzir bezbednosni profil eksemestana, prilagođavanje doze nije potrebno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološka ispitivanja

Efekte u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na pacovima i psima se generalno mogu pripisati farmakološkoj aktivnosti eksemestana, kao što su npr. efekti na reproduktivne organe i organe udružene sa njihovom funkcijom. Ostali toksikološki efekti (na jetru, bubreg ili centralni nervni sistem) su zabeleženi isključivo prilikom izlaganja leku za koji se smatra da u dovoljnoj meri prelazi maksimalnu ekspoziciju kod ljudi, te je od malog značaja za kliničku upotrebu.

Mutagenost

Eksemestan nije pokazao genotoksičnost kod bakterija (*Ames test*), V79 ćelija kineskog hrčka, hepatocita pacova, kao ni u mikronukleusnom testu kod miševa. Iako je u *in vitro* uslovima eksemestan kod limfocita pokazao klastogeni efekt, do ovog nalaza nije došlo u dve *in vivo* studije.

Reproduktivna toksičnost

Eksemestan je ispoljio embriotoksično dejstvo kod pacova i kunića pri sistemske izloženosti koja je slična onoj zabeleženoj kod ljudi posle primene doze od 25 mg/dan. Nije bilo dokaza o teratogenosti.

Karcinogenost

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti kod ženki pacova nije zabeležena pojava tumora koji su bili u vezi sa primenjenom terapijom. Kod mužjaka pacova studija je prekinuta u devedeset drugoj nedelji usled pojave ranih uginuća uzrokovanih hroničnom nefropatijom. U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti kod miševa u oba pola je zabeležen porast učestalosti hepatičkih neoplazmi pri primeni srednjih i velikih doza (150 i 450 mg/kg/dan). Smatra se da je ovaj nalaz u vezi sa indukcijom mikrozomalnih enzima jetre, efektom koji je uočen kod miševa, ali ne i u kliničkim ispitivanjima. Povećana učestalosti tubularnih adenoma bubrega je takođe zabeležen kod mužjaka miševa pri primeni velikih doza (450 mg/kg/dan). Smatra se da je ova pojava specifična za vrstu i pol životinje, a javlja se pri primeni doze kojom se postiže 63 puta veća izloženost u odnosu na onu koja se javlja kod ljudi pri primeni terapijske doze. Ni jedno od ovih zabeleženih efekata se ne smatra klinički relevantnim u terapiji eksemestana kod pacijentkinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
krospovidon;
hipromeloza;
magnezijum-stearat;
manitol (E421);
celuloza, mikrokristalna;
polisorbat 80;

natrijum-skroblikolat (tip A).

Film (obloga) tablete:

hipromeloza;
makrogol 400;
talk;
titan-dioksid (E171);
makrogol 6000.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC – aluminijumski blister u kome se nalazi 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02382-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 23.09.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2020.