

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Aromasin

25 mg obložena tableta

eksemestan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: eksemestan

Jedna obložena tableta sadrži 25 mg eksemestana.

Ekscipijensi sa poznatim djelovanjem

Svaka obložena tableta sadrži 30,2mg saharoze i 0,003mg metilparahidroksibenzoata (E218).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Okrugla, bikonveksna, bjeličasta, obložena tableta označena sa 7663 s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aromasin je indikovano za adjuvantno liječenje postmenopauzalnih žena s estrogen receptor pozitivnim invazivnim ranim rakom dojke (EBC), nakon početnog adjuvantnog liječenja tamoksifenom u trajanju od 2-3 godine.

Aromasin je indikovano za liječenje uznapredovalog raka dojke u žena sa spontano nastalom ili induciranom postmenopauzom čija je bolest progredirala nakon antiestrogenske terapije. Efikasnost nije dokazana kod bolesnica s negativnim estrogenskim receptorima.

4.2. Doziranje i način primjena

Doziranje

Odrasle i starije bolesnice

Preporučena doza lijeka Aromasin je jedna tableta od 25 mg jedanput dnevno, preporučljivo nakon obroka.

Kod bolesnica sa ranim rakom dojke, liječenje lijekom Aromasin treba nastaviti do ukupno pet godina kombinovane sekvencijske adjuvantne hormonske terapije (tamoksifen, pa Aromasin), ili do pojave relapsa tumora.

Kod bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, liječenje lijekom Aromasin je potrebno nastaviti do dokazane progresije tumora.

Nije potrebno modificirati dozu kod bolesnica s insuficijencijom jetre ili renalnom insuficijencijom (vidjeti odjeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kod djece.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u odjeljku 6.1.

Kod pre-menopauzalnih žena kao i trudnica i dojilja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Lijek Aromasin se ne smije primjenjivati kod žena sa pre-menopauzalnim hormonskim statusom. Stoga, kad god je klinički indikovano, potrebno je dokazati post-menopauzalni status određivanjem nivoa LH, FSH i estradiola.

Potreban je oprez kod primjene lijeka Aromasin kod bolesnica sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

Tablete lijeka Aromasin sadrže saharozu i ne smiju se primjenjivati kod bolesnica s rijetkim, nasljednim problemima intolerancije fruktoze, malapsorpcije glukoze - galaktoze ili insuficijencije saharoze - izomaltaze.

Tablete lijeka Aromasin sadrže metil-para-hidroksibenzoat koji može uzrokovati alergijsku reakciju (ponekad i odgođenu).

Lijek Aromasin je efikasan u snižavanju koncentracije estrogena, te su zabilježene pojave smanjenja mineralne gustine kostiju (BMD) i povećan rizik za nastanak preloma nakon primjene lijeka (vidi odjeljak 5.1). Na početku adjuvantnog liječenja lijekom Aromasin, kod žena koje imaju osteoporozu ili su pod rizikom za razvoj osteoporoze, potrebno je izvršiti procjenu referentnog mineralnog sadržaja kostiju na osnovu trenutnih kliničkih smjernica i prakse. Kod pacijentica s uznapredovalim stadijem bolesti, mineralnu gustinu kostiju je potrebno mjeriti na pojedinačnoj osnovi. Iako nisu dostupni podaci o efikasnosti liječenja gubitka mineralne gustine kosti uzrokovane primjenom lijeka Aromasin, pacijentice koje primaju terapiju lijekom Aromasin potrebno je pažljivo nadzirati te započeti liječenje ili profilaksu osteoporoze kod rizičnih bolesnica.

Potrebno je razmotriti redovno procjenjivanje nivoa 25-hidroksi vitamina D prije početka liječenja inhibitorom aromataze zbog visoke prevalencije ili teške deficijencije kod žena s ranim rakom dojke. Žene koje imaju nedostatak vitamina D trebaju primati suplement s vitaminom D.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, što u osnovi znači „ne sadrži natrijum“.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

U *In vitro* uslovima dokazano je da se eksemestan metabolizuje pomoću citohrom P450 CYP3A4 i aldoketoreduktaze (vidjeti dio 5.2) i da ne inhibira nijedan od glavnih CYP izoenzima. U kliničkoj farmakokinetičkoj studiji, posebna inhibicija CYP 3A4 ketokonazolom nije pokazala značajan efekat na farmakokinetiku eksemestana.

U ispitivanju interakcije sa rifampicinom, koji je snažan induktor CYP450, u primijenjenim dozama od 600mg dnevno i jedne doze eksemestana od 25mg, površina ispod krive je smanjena za 54% i Cmax za 41%. S obzirom da klinički značaj prikazanih interakcija nije evaluiran, istovremena primjena lijekova, poput rifampicina, antikonvulziva (npr. fenitoina i karbamazepina) i biljnih preparata koji sadrže *Hypericum Perforatum* (gospina trava), poznatih da indukuju CYP3A4, može smanjiti efikasnost lijeka Aromasin.

Lijek Aromasin je potrebno pažljivo primjenjivati s lijekovima koji se metabolišu putem CYP3A4 i imaju usku terapijsku širinu. Nema kliničkog iskustva za konkomitantnu primjenu lijeka Aromasin sa drugim antitumorskim lijekovima.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupni podaci o slučajnom izlaganju lijeku Aromasin tokom trudnoće. U reproduktivnim studijama na životinjskim modelima uočen je toksični efekat (vidjeti odjeljak 5.3). Stoga je primjena lijeka Aromasin kontraindikovana kod trudnica.

Dojenje

Nije poznato da li se eksemestan izlučuje u majčinom mlijeku. Lijek Aromasin se ne bi smio primjenjivati kod dojilja.

Žene u perimenopauzalnom statusu ili sa mogućnošću trudnoće

Ljekar treba razmotriti potrebu za primjenom adekvatne kontracepcije kod žena kod kojih postoji mogućnost da zatrudne uključujući žene u perimenopauzalnom statusu ili one koje su nedavno došle u postmenopauzalni status, dok se njihov postmenopauzalni status u potpunosti ne ostvari (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Eksemestan ima umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

Pospanost, somnolencija, astenija i nesvjestica su opisane tokom uzimanja eksemestana. Potrebno je upozoriti pacijentice da ukoliko dođe do ovih pojava, njihove fizičke i/ili mentalne sposobnosti za upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama, mogu biti smanjene.

4.8. Neželjeni efekti

Lijek Aromasin se generalno dobro podnosi tokom svih kliničkih ispitivanja provedenih sa standardnom dozom Aromasina od 25 mg/dnevno a neželjeni efekti bili su blažeg do umjerenog intenziteta.

Prekid liječenja usljed neželjenih dejstava zabilježen je kod 7,4% pacijentica sa ranim rakom dojke koje su adjuvantno primale lijek Aromasin nakon početnog adjuvantnog liječenja tamoksifenom. Najčešće zabilježena neželjena dejstva bila su valovi vrućine (22%), artralgija (18%) i umor (16%).

Prekid liječenja usljed neželjenih dejstava zabilježen je kod 2,8% bolesnica sa uznapredovalim rakom dojke. Najčešće zabilježena neželjena dejstva su valovi vrućine (14%) i mučnina (12%).

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

U nastavku su prikazana neželjena dejstva prema organskom sistemu i učestalosti te prema podacima pribavljenim kroz klinička ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); veoma rijetko ($< 1/10.000$); nije poznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

| | |
|--------------------|----------------------------|
| <i>Veoma često</i> | Leukopenija(**) |
| <i>Često</i> | Trombocitopenija(**) |
| <i>Nepoznato</i> | Smanjen broj leukocita(**) |

Poremećaji imunološkog sistema:

| | |
|--------------------|-----------------|
| <i>Manje često</i> | Preosjetljivost |
|--------------------|-----------------|

Poremećaji metabolizma i ishrane:

| | |
|--------------|------------|
| <i>Često</i> | Anoreksija |
|--------------|------------|

Psihijatrijski poremećaji:

| | |
|--------------------|----------------------|
| <i>Veoma često</i> | Depresija, nesanicna |
|--------------------|----------------------|

Poremećaji nervnog sistema:

| | |
|--------------------|---------------------------------------|
| <i>Veoma često</i> | Glavobolja, nesvjestica |
| <i>Često</i> | Sindrom karpalnog tunela, parestezija |
| <i>Rijetko</i> | Pospanost |

Vaskularni poremećaji:

| | |
|--------------------|----------------|
| <i>Veoma često</i> | Valovi vrućine |
|--------------------|----------------|

Gastrointestinalni poremećaji:

| | |
|--------------------|--|
| <i>Veoma često</i> | Abdominalni bol, mučnina |
| <i>Često</i> | Povraćanje, dijareja, zatvor, dispepsija |

Hepatobilijarni poremećaji:

| | |
|----------------|---|
| <i>Rijetko</i> | Hepatitis, ^(†) holestatični hepatitis ^(†) |
|----------------|---|

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

| | |
|--------------------|---|
| <i>Veoma često</i> | Hiperhidroza |
| <i>Često</i> | Alopecija, osip, koprivnjača, pruritis |
| <i>Rijetko</i> | Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza ^(†) |

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva:

Veoma često Bolovi u mišićima i zglobovima^(*)
Često Fraktura, osteoporoza

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Veoma često Bol, umor
Često Periferni edem, astenija

Pretrage:

Veoma često Porast enzima u jetri, povećani bilirubin u krvi, povećana alkalna fosfataza u krvi

(*) Uključuje: artralgijsku, i manje čest bol u ekstremitetima, osteoartritis, bol u leđima, artritis, mijalgiju i ukrućene zglobove

(**) Kod bolesnica s uznapredovalim rakom dojke, trombocitopenija i leukopenija su rijetko zabilježene. Povremeno smanjenje broja limfocita primijećeno je kod oko 20% bolesnica za vrijeme uzimanja lijeka Aromasin, naročito kod onih sa prethodno prisutnim limfopenijama; međutim, prosječna vrijednost limfocita se kod tih bolesnica nije značajno izmijenila i nije zabilježen porast broja virusnih infekcija. Navedena neželjena dejstva nisu uočena kod bolesnica sa ranim oblikom raka dojke liječenih u kliničkim ispitivanjima.

(†) Učestalost izračunata pravilom 3/X.

Sljedeća tabela pokazuje učestalost prethodno spomenutih neželjenih pojava i oboljenja u studiji ranog raka dojke za Intergroup Exemestane Study (IES), nezavisno od uzročne povezanosti, prijavljenih kod bolesnica koje su dobijale ispitivani lijek uključujući period i do 30 dana po završetku liječenja.

| Neželjene pojave i oboljenja | Eksemestan (N = 2249) | Tamoksifen (N = 2279) |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Valovi vrućine | 491 (21,8%) | 457 (20,1%) |
| Umor | 367 (16,3%) | 344 (15,1%) |
| Glavobolja | 305 (13,6%) | 255 (11,2%) |
| Nesanica | 290 (12,9%) | 204 (9,0%) |
| Pojačano znojenje | 270 (12,0%) | 242 (10,6%) |
| Ginekološka | 235 (10,5%) | 340 (14,9%) |
| Nesvjestica | 224 (10,0%) | 200 (8,8%) |
| Mučnina | 200 (8,9%) | 208 (9,1%) |
| Osteoporoza | 116 (5,2%) | 66 (2,9%) |
| Vaginalno krvarenje | 90 (4,0%) | 121 (5,3%) |
| Drugi primarni karcinom | 84 (3,6%) | 125 (5,3%) |
| Povraćanje | 50 (2,2%) | 54 (2,4%) |
| Problemi s vidom | 45 (2,0%) | 53 (2,3%) |
| Tromboembolija | 16 (0,7%) | 42 (1,8%) |
| Osteoporotični prelom | 14 (0,6%) | 12 (0,5%) |
| Infarkt miokarda | 13 (0,6%) | 4 (0,2%) |

U IES studiji, učestalost ishemičnih kardioloških pojava u grupama tretiranim eksemestanom i tamoksifenom, iznosila je

4,5% odnosno 4,2%. Nije zabilježena značajna razlika ni za jednu kardiovaskularnu pojavu, uključujući hipertenziju (9,9% odnosno 8,4%), infarkt miokarda (0,6% odnosno 0,2%) i poremećaj rada srca (1,1% odnosno 0,7%).

U IES studiji, eksemestan je bio povezan sa većom incidencijom hiperholesterolemije u poređenju sa tamoksifenom (3,7% odnosno 2,1%).

U posebnoj, dvostruko slijepoj, randomiziranoj studiji postmenopauzalnih žena sa ranim rakom dojke malog rizika liječenih eksemestanom (N=73) ili placebo (N=73) u periodu od 24 mjeseca, eksemestan je bio povezan sa prosječno 7-9% smanjenja HDL-holesterola plazme, u odnosu na 1% povećanja kod placebo. Došlo je i do smanjenja apolipoproteina A1 u iznosu od 5-6% kod grupe tretirane eksemestanom, odnosno od 0-2% kod grupe tretirane placebo. Efekat drugih analiziranih parametara lipida (ukupni holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, apolipoprotein-B i lipoprotein-a) bili su vrlo slični za obe liječene grupe. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat.

U IES studiji, čir na želucu je zabilježio veću učestalost kod grupe liječene eksemestanom u poređenju sa grupom liječenom tamoksifenom (0,7% odnosno <0,1%). Većina bolesnica liječenih eksemestanom, koje su imale čir na želucu, primala je konkomitantnu terapiju nesteroidnih antiinflamatornih lijekova i/ili je imala prethodnu istoriju bolesti.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Najveća jednokratno primijenjena doza u kliničkim ispitivanjima lijeka Aromasin bila je 800mg kod zdravih ženskih dobrovoljaca te 600mg dnevno kod postmenopauzalnih žena sa uznapredovalim rakom dojke; navedene doze bile su dobro podnošene. Nije poznata jednokratna doza lijeka Aromasin koja može dovesti do po život opasnih simptoma. Kod štakora i pasa, letalitet je uočen kod jednokratne oralne doze 2000 - 4000 puta veće od ekvivalentne doze preporučene ženama, bazirano na mg/m². Nema posebnog antidota, liječenje predoziranja mora biti simptomatsko. Preporučuju se opšte suportivne mjere, uključujući česti nadzor vitalnih znakova i kontinuirana opservacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa: steroidni inhibitor aromataze; anti-tumorski lijek,

ATC: L02BG06.

Mehanizam djelovanja

Eksemestan je ireverzibilni, steroidni inhibitor aromataze, strukturno sličan prirodno prisutnoj supstanci androstendionu. Kod postmenopauzalnih žena se estrogeni proizvode primarno konverzijom androgena u estrogen putem enzima aromataze koji je prisutan u perifernom tkivu. Stoga je smanjenje estrogena putem inhibicije aromataze efikasno i selektivno liječenje hormonski ovisnog raka dojke kod postmenopauzalnih žena. Lijek Aromasin značajno smanjuje koncentraciju estrogena u serumu kod postmenopauzalnih žena, počevši od doze od 5 mg. Maksimalni efekat (supresija estrogena >90%) postiže se primijenjenom dozom od 10-25 mg. Kod postmenopauzalnih bolesnica s rakom dojke liječenih s 25mg dnevnom dozom lijeka, aromatizacija u cijelom tijelu smanjena je za 98%.

Eksemestan ne posjeduje nikakvu progestagensku ili estrogensku aktivnost. Uočena je mala androgena aktivnost, uglavnom

pri većim dozama, vjerovatno kao posljedica 17-hidro derivata. U višestrukim dozama, Aromasin nije pokazao efekat na adrenalnu biosintezu kortizola ili aldosterona, mjenjenih prije ili nakon opterećenja ACTH. To demonstrira njegovu selektivnost prema ostalim enzimima uključenim u put sinteze steroida.

Stoga, nije potrebno uključivati nadomjesnu terapiju glukokortikoidima ili mineralokortikoidima. Uočena su blaga povećanja serumskih koncentracija LH i FSH, čak i kod primjene malih doza Aromasina, međutim, ovaj efekat se može očekivati zbog farmakološke klase lijeka, a vjerovatno je rezultat povratne sprege kada se zbog smanjenja koncentracije estrogena stimuliše sekrecija gonadotropina u hipofizi i kod postmenopauzalnih žena.

Klinička efikasnost i sigurnost

Adjuvantno liječenje ranog raka dojke

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (IES) provedenom kod 4724 postmenopauzalne bolesnice sa estrogen receptor pozitivnim ili receptor nepoznatim primarnim rakom dojke, koje su bile bez znakova bolesti nakon 2 do 3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom, randomizirane su na Aromasin (25 mg/dnevno) ili tamoksifen (20 ili 30 mg/dnevno) kroz 3 do 2 godine do ukupno 5 godina hormonskog liječenja.

Prosječno praćenje pacijentica u trajanju od 52 mjeseca kod IES studije

Nakon srednjeg trajanja liječenja od oko 30 mjeseci i srednjeg trajanja praćenja od oko 52 mjeseca, rezultati su pokazali da je nastavak liječenja lijekom Aromasin nakon 2 do 3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom bilo povezano sa klinički i statistički značajnim poboljšanjem preživljavanja bez povratka bolesti (DFS) u poređenju s nastavkom liječenja tamoksifenom. Analiza je pokazala da je Aromasin u promatranom periodu smanjio rizik povratka raka dojke za 24% u poređenju sa tamoksifenom (stopa rizika 0,76; p=0,00015). Povoljni efekat eksemestana u poređenju s tamoksifenom vezano uz DFS bio je očigledan bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodne hemoterapije.

Aromasin je također značajno smanjio rizik pojave raka kontralateralne dojke (stopa rizika: 0,57, p=0,04158).

U vrijeme analize uočeno je poboljšanje ukupnog preživljavanja u grupi eksemestana (222 smrti) u poređenju sa grupom tamoksifena (262 smrti) sa stopom rizika od 0,85 (log-rank test: p = 0,07362), što predstavlja smanjenje od 15% kod rizika od smrti u korist eksemestana. Statistički bitno smanjenje od 23% kod rizika od smrti (stopa rizika: za ukupno preživljenje 0,77; Wald chi test: p = 0,0069) zabilježeno je za eksemestan u poređenju sa tamoksifenom kod prilagođavanja za prethodno specificirane prognostičke faktore (npr. ER status, status limfnih čvorova, prethodna hemoterapija, primjena HRT i primjena bisfosfonata).

Najvažniji pokazatelji efikasnosti tokom 52 mjeseca kod svih bolesnica (populacija s namjerom liječenja - ITT) bolesnica sa estrogen pozitivnim receptorima:

| Ishod Populacija | Eksemestan događaji /N (%) | Tamoksifen događaji /N (%) | Stopa rizika (95% CI) | p-vrijednost* |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------|
| Preživljavanje bez povratka bolesti ^a | | | | |
| Sve pacijentice | 354 /2352 (15,1%) | 453 /2372 (19,1%) | 0,76 (0,67-0,88) | 0,00015 |
| ER+ pacijentice | 289 /2023 (14,3%) | 370 /2021 (18,3%) | 0,75 (0,65-0,88) | 0,00030 |
| Rak kontralateralne dojke | | | | |
| Sve pacijentice | 20 /2352 (0,9%) | 35 /2372 (1,5%) | 0,57 (0,33-0,99) | 0,04158 |
| ER+ pacijentice | 18 /2023 (0,9%) | 33 /2021 (1,6%) | 0,54 (0,30-0,95) | 0,03048 |
| Preživljavanje bez raka dojke ^b | | | | |
| Sve pacijentice | 289 /2352 (12,3%) | 373 /2372 (15,7%) | 0,76 (0,65-0,89) | 0,00041 |
| ER+ pacijentice | 232 /2023 (11,5%) | 305 /2021 (15,1%) | 0,73 (0,62-0,87) | 0,00038 |
| Preživljavanje bez udaljenog povratka bolesti ^c | | | | |
| Sve pacijentice | 248 /2352 (10,5%) | 297 /2372 (12,5%) | 0,83 (0,70-0,98) | 0,02621 |
| ER+ pacijentice | 194 /2023 (9,6%) | 242 /2021 (12,0%) | 0,78 (0,65-0,95) | 0,01123 |
| Ukupno preživljavanje ^d | | | | |

| | | | | |
|-----------------|-------------------------|--------------------------|------------------|---------|
| Sve pacijentice | 222 /2352 (9,4%) | 262 /2372 (11,0%) | 0,85 (0,71-1,02) | 0,07362 |
| ER+ pacijentice | 178 /2023 (8,8%) | 211 /2021 (10,4%) | 0,84 (0,68-1,02) | 0,07569 |

* Log-rank test; ER+ pacijentice = estrogen receptor pozitivne pacijentice;

^a Preživljavanje bez povratka bolesti definiše se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, raka kontralateralne dojke ili smrti zbog bilo kojeg razloga;

^b Preživljavanje bez raka dojke definiše se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, raka kontralateralne dojke ili smrti zbog raka dojke;

^c Preživljavanje bez udaljenog povratka bolesti definiše se kao prva pojava udaljenog povratka bolesti ili smrti zbog raka dojke;

^d ukupno preživljavanje se definiše kao pojava smrti zbog bilo kojeg razloga.

U dodatnim analizama za podgrupu bolesnica sa estrogen receptorom pozitivnog ili nepoznatog statusa, prilagođena sveukupna stopa rizika preživljavanja iznosila je 0,83 (log-rank test: $p = 0.04250$), što predstavlja klinički i statistički značajno smanjenje od 17% kod rizika od smrti.

Rezultati IES pod-ispitivanja kosti pokazali su da žene koje su nakon 2-3 godine liječenja tamoksifenom godinu dana liječene lijekom Aromasin imale blago smanjenje mineralne gustine kostiju. U cjelokupnom ispitivanju na 30 mjeseci liječenja, evaluirana incidencija fraktura je bila viša kod bolesnica liječenih lijekom Aromasin u poređenju sa tamoksifenom (4,5% odnosno 3,3%, $p=0,038$).

Rezultati IES pod-ispitivanja endometrija ukazuju da je nakon 2 godine liječenja došlo do srednjeg smanjenja debljine endometrija od 33% kod bolesnica liječenih lijekom Aromasin u poređenju sa nezabilježenom varijacijom kod bolesnica liječenih tamoksifenom. Zadebljanje endometrija, prijavljeno na početku ispitivanja, vraćeno je na normalne vrijednosti (< 5 mm) kod 54% bolesnica liječenih lijekom Aromasin.

Prosječno praćenje pacijentica od 87 mjeseci kod IES studije

Poslije prosječnog trajanja terapije od oko 30 meseci i prosječnog praćenja pacijentica od oko 87 mjeseci, rezultati su pokazali da je sekvencijalna terapija eksemestanom poslije dvogodišnje ili trogodišnje adjuvantne terapije tamoksifenom bila udružena sa klinički i statistički značajnim produženjem vremena preživljavanja bez znakova bolesti (disease-free survival - DFS) u odnosu na nastavak primjene tamoksifena. Rezultati su pokazali da je primjena lijeka Aromasin tokom praćenja u studiji, značajno smanjila rizik za ponovnu pojavu raka dojke za 16% u odnosu na tamoksifen (odnos rizika 0,84; $p=0,002$).

Povoljni efekti primjene eksemestana u odnosu na tamoksifen, u odnosu na vrijeme preživljavanja bez znakova bolesti (DFS), bili su očigledni bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu hemoterapiju, odnosno hormonsku terapiju. Statistički značaj nije održan u nekoliko podgrupa s malim brojem pacijentica. Podaci su pokazali trend u korist eksemestana kod pacijentica s više od 9 pozitivnih limfnih čvorova ili kod pacijentica koje su prethodno primale CMF hemoterapiju (ciklofosamid, metotreksat i 5-fluorouracil). Kod pacijentica s nepoznatim statusom limfnih čvorova, neodređenim statusom prethodno primijenjene hemoterapije, kao i s nepoznatim/neutvrđenim statusom prethodne hormonske terapije, primijećen je trend u korist tamoksifena koji nije bio statistički značajan.

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

Aromasin je također smanjio rizik od pojave kontralateralnog raka dojke, iako je efekat prestao biti statistički značajan u posmatranom periodu studije (odnos rizika 0,74, $p=0,12983$). U ukupnoj ispitivanoj populaciji, primijećen je trend poboljšanja ukupnog preživljavanja (OS) za eksemestan (373 smrtna ishoda) u odnosu na tamoksifen (420 smrtnih ishoda) s odnosom rizika 0,89 (log-rank test: $p = 0,08972$), što predstavlja smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 11% u korist eksemestana. Statistički značajno smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 18% (odnos rizika za ukupno preživljavanje 0,82; Wald chi square test: $p = 0,0082$) primijećeno je za eksemestan u odnosu na tamoksifen kod ukupne ispitivane populacije nakon podešavanja prethodno definisanih prognostičkih faktora (npr. status estrogenih receptora, status limfnih čvorova, prethodna hemoterapija, upotreba HRT i upotreba bifosfonata).

U dodatnoj analizi podgrupe pacijentica s pozitivnim ili nepoznatim statusom estrogenih receptora, odnos rizika za nepodešeno ukupno preživljavanje bio je 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), što predstavlja klinički i statistički značajno smanjenje rizika od smrtnog ishoda koje iznosi 14%.

Rezultati podstudije dejstva lijeka na kosti pokazali su da kod pacijentica liječenih eksemestanom u periodu od 2 do 3 godine nakon dvogodišnjeg ili trogodišnjeg liječenja tamoksifenom dolazi do povećanog gubitka mineralne gustine kostiju (bone mineral density - BMD) tokom terapije (srednji % promjene u odnosu na početne vrijednosti za BMD u 36. mesecu: -3,37

[kičma], -2,96 [kuk ukupno] za eksemestan i -1,29 [kičma], -2,02 [kuk ukupno] za tamoksifen). Međutim, do kraja 24. mjeseca nakon završetka terapije, razlika u promjeni BMD-a u odnosu na početne vrijednosti bila je minimalna između ove dvije grupe pacijentica, pri čemu je grupa na tamoksifenu imala neznatno veći gubitak koštane mase na svim mjestima (srednji % promjene u odnosu na početne vrijednosti za BMD u 24. mjesecu nakon završetka terapije: -2,17 [kičma], -3,06 [kuk ukupno] za eksemestan i -3,44 [kičma], -4,15 [kuk ukupno] za tamoksifen).

Broj svih preloma prijavljenih tokom terapije kao i za vrijeme perioda praćenja bio je značajno veći u grupi koja je primala eksemestan u odnosu na grupu koja je primala tamoksifen (169 [7,3%] u odnosu na 122 [5,2%]; $p = 0,004$), ali nije zabilježena razlika u broju preloma povezanih sa osteoporozom.

IES kontrola nakon 119 mjeseci završnog praćenja

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

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

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

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

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

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

| Pokazatelji učinkovitosti iz IES-a u postmenopauzalnih žena s ranim rakom dojke (ITT) | | | | |
|---|---------------|------------|----------------------------|--------------|
| | Broj događaja | | Omjer rizika | |
| | Eksemestan | Tamoksifen | Omjer rizika | p-vrijednost |
| Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 34,5 mjeseci | | | | |
| Preživljavanje bez povratka bolesti ^a | 213 | 306 | 0,69 (95% CI: 0,58 - 0,82) | 0,00003 |
| Preživljavanje bez raka dojke ^b | 171 | 262 | 0,65 (95% CI: 0,54 - 0,79) | <0,00001 |
| Rak kontralateralne dojke | 8 | 25 | 0,32 (95% CI: 0,15 - 0,72) | 0,00340 |
| Preživljavanje bez udaljenog povratka bolesti ^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 |
| Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 52 mjeseca | | | | |
| Preživljavanje bez povratka bolesti ^a | 354 | 453 | 0,77 (95% CI: 0,67 - 0,88) | 0,00015 |
| Preživljavanje bez raka dojke ^b | 289 | 373 | 0,76 (95% CI: 0,65 - 0,89) | 0,00041 |
| Rak kontralateralne | 20 | 35 | 0,57 (95% CI: 0,33 - 0,99) | 0,04158 |

| | | | | |
|--|-----|-----|----------------------------|---------|
| dojke | | | | |
| Preživljavanje bez udaljenog povratka bolesti ^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 |
| Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 87 mjeseci | | | | |
| Preživljavanje bez povratka bolesti ^a | 552 | 641 | 0,84 (95% CI: 0,75 - 0,94) | 0,002 |
| Preživljavanje bez raka dojke ^b | 434 | 513 | 0,82 (95% CI: 0,72 - 0,94) | 0,00263 |
| Rak kontralateralne dojke | 43 | 58 | 0,74 (95% CI: 0,50 - 1,10) | 0,12983 |
| Preživljavanje bez udaljenog povratka bolesti ^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 |
| Medijan trajanja liječenja od 30 mjeseci i medijan trajanja praćenja od 119 mjeseci | | | | |
| Preživljavanje bez povratka bolesti ^a | 672 | 761 | 0,86 (95% CI: 0,77 - 0,95) | 0,00393 |
| Preživljavanje bez raka dojke ^b | 517 | 608 | 0,83 (95% CI: 0,74 - 0,93) | 0,00152 |
| Rak kontralateralne dojke | 57 | 75 | 0,75 (95% CI: 0,53 - 1,06) | 0,10707 |
| Preživljavanje bez udaljenog povratka bolesti ^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 = studija ranog raka dojke (engl. *Intergroup Exemestane Study*); ITT = populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat*).

a. Preživljavanje bez povratka bolesti definiše se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, raka kontralateralne dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

b. Preživljavanje bez raka dojke definiše se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, raka kontralateralne dojke ili smrti zbog raka dojke.

c. Preživljavanje bez udaljenog povratka bolesti definiše se kao prva pojava udaljenog povratka bolesti ili smrti zbog raka dojke.

d. Ukupno preživljavanje definiše se kao nastup smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Liječenje uznapredovalog raka dojke

U randomiziranom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju, lijek Aromasin je u dnevnoj dozi od 25mg pokazao statistički značajno produženje preživljavanja, vrijeme do progresije bolesti (TTP), vrijeme do neuspjeha liječenja (TTF) u poređenju sa standardnim hormonskim liječenjem megestrol acetatom kod postmenopausalnih bolesnica sa uznapredovalim rakom dojke, koji je progredirao nakon ili za vrijeme liječenja tamoksifenom kao adjuvantna terapija ili u prvoj liniji liječenja uznapredovale bolesti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tableta lijeka Aromasin, eksemestan se brzo apsorbira. Frakcija doze koja se resorbira iz gastrointestinalnog trakta je velika. Apsolutna bioraspoloživost kod ljudi nije poznata, iako se smatra da može biti ograničena usljed snažog metabolizma prvog prolaza. Sličan efekat je rezultirao u apsolutnoj bioraspoloživosti kod štakora i pasa od 5%. Nakon jednokratne primjene doze od 25 mg, maksimalna koncentracija u plazmi od 18 ng/ml postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka. Konkomitantni unos sa hranom povećava bioraspoloživost do 40%.

Distribucija

Volumen distribucije eksemestana, nekorigovan za oralnu bioraspoloživost, je oko 20.000 l. Kinetika je linearna a terminalno poluvrijeme eliminacije je 24h. Vežanje eksemestana za proteine plazme je 90%, a vezana frakcija je nezavisna o ukupnoj koncentraciji. Eksemestan i njegovi metaboliti se ne vežu za crvene krvne ćelije.

Eksemestan se ne akumulira na neočekivani način nakon ponovljenih doza.

Eliminacija

Eksemestan se metaboliše putem oksidacije metilenske grupe na poziciji 6, pomoću CYP 3A4 izoenzima i/ili redukcijom 17-keto grupe pomoću aldoketoreduktaze nakon čega slijedi konjugacija. Klirens eksemestana je oko 500 l/h, nekorigovan za oralnu bioraspoloživost.

Metaboliti su inaktivni ili je inhibicija aromataze manja u odnosu na osnovni lijek.

Količina lijeka koja se u nepromijenjenom obliku izlučuje urinom je 1% primijenjene doze. Urinom i fecesom se eliminiše podjednaka količina (40%) ¹⁴C-označenog eksemestana tokom sedmice.

Posebne populacije

Dob

Nisu zabilježene značajne korelacije između sistemske ekspozicije lijeku Aromasin i dobi ispitanika.

Renalna insuficijencija

Kod bolesnica sa umjerenom ili teškom renalnom insuficijencijom ($CL_{cr} < 30$ ml/min) je sistemska ekspozicija eksemestanu dva puta veća u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Zbog poznatih sigurnosnih osobina eksemestana, nije potrebno podešavanje doze.

Insuficijencija jetre

Kod bolesnika sa umjerenom do teškom insuficijencijom jetre, ekspozicija eksemestanu je 2-3 veća u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Zbog poznatih sigurnosnih osobina eksemestana, nije potrebno podešavanje doze.

5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Toksikološke studije

U studijama toksičnosti ponavljanih doza kod štakora i pasa uočeni su određeni farmakološki efekti, poput dejstva na reproduktivne i pridružene organe. Druga toksikološka dejstva (na jetru, bubreg ili centralni nervni sistem) su uočeni samo pri izlaganju dozama značajno većim od maksimalnih ekspozicija kod ljudi, što upućuje na mali značaj ovog nalaza za kliničku primjenu.

Mutagenost

Eksemestan nije bio genotoksičan za bakterije (Ames test), V79 ćelije kineskog hrčka, hepatocite štakora ili test mikronukleusa miševa. Iako je eksemestan bio klastotoksičan za limfocite u *in vitro* uslovima, u *in vivo* uslovima u dvije studije nije bio klastotoksičan.

Reproduktivna toksičnost

Eksemestan je bio embriotoksičan kod štakora i zečeva pri sistemskom izlaganju dozama sličnim onima koje su zabilježene kod žena koje uzimaju 25 mg/dnevno. Nije bilo dokaza teratogenosti.

Karcinogeneza

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogeneze kod ženki štakora, nije uočena pojava tumora vezanih uz primjenu eksemestana. Studija na mužjacima štakora je prekinuta u 92. sedmici zbog rane smrti usljed hronične nefropatije. U dvogodišnjem ispitivanju karcinogeneze kod miševa, uočena je povećana incidencija jetrenih tumora u oba spola, pri srednjim i visokim dozama (150 i 450 mg/kg/dnevno). Ovaj se nalaz povezuje sa indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, efekat koji je uočen kod miševa ali ne i u kliničkim ispitivanjima. Povećana incidencija renalnih tubularnih adenoma je također zabilježena kod miševa muškog pola pri visokim dozama (450 mg/kg/dnevno). Ova se promjena pripisuje specifično toj vrsti i polu, a uočene su pri dozama 63 puta većim od onih koje se u terapijske svrhe primjenjuju kod ljudi. Niti jedan od ovih nalaza ne smatra se klinički značajnim za primjenu eksemestana kod bolesnih žena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tableta: Silicij-dioksid, hidrat; kros повідon; hipromeloza; magnezijum stearat, manitol, mikrokristalna celuloza, natrij-škrobglikolat (tip A), polisorbit

Film ovojnica: hipromeloza; polivinilalkohol, simetikon, makrogol, saharoza, magnezijum karbonat; titan-oksidi (E171); metilparahidroksibenzoat (E218), cetil-ester vosak, talk, karnauba vosak.

Boja: etil-alkohol, šelak, željezo-oksidi (E172), titan-oksidi (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

30 tableta u blisterima (Aluminijum-PVDC/PVC-PVDC), 2x15 tableta, u kutiji.

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka

Neupotrebljen lijek se uništava u skladu sa važećim propisima

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

Pfizer Inc

66 Hudson Boulevard East, New York,

NY 10001-2192, SAD

Proizvođač gotovog lijeka:

Pfizer Italia S.r.l.

Località Marino del Tronto

Ascoli Piceno

Italija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Pfizer BH d.o.o

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-1728/22 od 10.11.2023. godine

Datum posljednje revizije teksta:

07.08.2024.godine