

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

EXEDRAL
25 mg
film tableta
eksemestan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 25 mg eksemestana. Za listu pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek EXEDRAL je indikovao kao adjuvantna terapija estrogen receptor pozitivnog invazivnog raka dojke u ranoj fazi kod žena u menopauzi, nakon provedene inicijalne adjuvantne terapije tamoksifenom u trajanju od dvije do tri godine.

EXEDRAL je indikovao i za liječenje uznapredovalog raka dojke kod žena u prirodnoj ili indukovanoj menopauzi kod kojih je bolest napredovala nakon provedene anti-estrogneske terapije. Efikasnost primjene lijeka nije uočena kod pacijenata sa negativnim estrogen receptor statusom.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek EXEDRAL se uzima oralno.

Doziranje

Odrasli i stariji pacijenti

Preporučena doza lijeka EXEDRAL je jedna film tableta od 25 mg jednom dnevno, nakon obroka.

Kod pacijenata sa ranim rakom dojke, tretman treba nastaviti do završetka petogodišnjeg ciklusa kombinovane sekvencijalne adjuvantne hormonske terapije (tamoksifen nakon koga se daje eksemestan), ili ranije ukoliko se javi relaps tumora.

Liječenje EXEDRAL tabletama u pacijenata sa uznapredovalim rakom dojke treba nastaviti sve do pojave primjetnog napredovanja tumora.

Pacijentima sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nije potrebno vršiti prilagođavanje doze (vidjeti poglavlje 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kod djece.

4.3. Kontraindikacije

Primjena lijeka EXEDRAL je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka, žena koje nisu ušle u menopauzu kao i kod žena koje su trudne odnosno doje novorođenče.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

EXEDRAL film tablete ne treba propisivati ženama sa pre-menopauzalnim endokrinim statusom. Stoga, kada god je to klinički opravdano, post-menopauzalni status treba utvrditi procjenom nivoa LH, FSH i estradiola.

Lijek treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

Eksemestan je potentan agens za snižavanje nivoa estrogena, te je tokom njegove primjene uočena redukcija gustine koštanih minerala praćena povećanom stopom fraktura (pogledajte poglavlje 5.1). Tokom adjuvantne terapije lijekom EXEDRAL, ženama koje boluju od osteoporoze odnosno onima kod kojih postoji rizik od pojave osteoporoze treba formalno procijeniti gustinu minerala u kostima korištenjem trenutno odobrenih kliničkih procedura. Pacijenticama sa uznapredovalom bolesti treba procijeniti gustinu koštanih minerala od slučaja do slučaja. Iako adekvatni podaci o efektima terapije za liječenje gubitka minerala iz kostiju uzrokovanih primjenom eksemestana nisu dostupni, tretman osteoporoze treba započeti kod rizičnih pacijenata.

Pacijente koji uzimaju lijek EXEDRAL treba pažljivo pratiti. Treba razmotriti rutinsku procjenu statusa 25-hidroxi vitamin D prije započinjanja terapije inhibitorom aromataze, a zbog visoke prevalencije ozbiljnog nedostatka kod žena u ranoj fazi karcinoma dojke. Žene sa nedostatkom vitamina D trebaju uzimati nadomjestak istog.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

In vitro istraživanja su pokazala da se eksemestan metaboliše kroz Citohrom P450 (CYP) 3A4 i aldoketoreduktaze (pogledajte poglavlje 5.2) i da ne inhibira niti jedan od značajnijih CYP izoenzima. U kliničkoj farmakinetičkoj studiji, specifična inhibicija CYP 3A4 koju uzrokuje ketokonazol nije pokazala značajniji uticaj na farmakokinetiku eksemestana.

U studiji interakcije sa rifampicinom, potentnim induktorom CYP450, u dozi od 600 mg na dan sa pojedinačnom dozom od 25 mg eksemestana, AUC eksemestana je redukovana za 54% i C_{max} za 41%. Imajući u vidu da klinička relevantnost ove redukcije nije bila procjenjivana, istovremena primjena lijekova kao što su rifampicin, antikonvulzivi (npr. fenitoin i karbamazepin) i biljnih lijekova koji sadrže kantaron (lat. *Hipericum Perforatum*) za koje se zna da indukuju CYP3A4, može umanjiti efikasnost lijeka EXEDRAL.

EXEDRAL treba oprezno primjenjivati istovremeno sa drugim lijekovima koji se metabolišu kroz CYP3A4 i imaju uzak terapijski opseg doziranja. Ne postoje podaci o kliničkom iskustvu istovremene upotrebe eksemestana sa drugim onkološkim lijekovima.

EXEDRAL ne treba primjenjivati sa drugim lijekovima koji sadrže estrogene jer će oni dovesti do smanjenja njegove farmakološke akcije.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća:

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni eksemestana kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (pogledajte poglavlje 5.3). Zbog svega ovoga, EXEDRAL je kontraindikovan kod trudnica.

Laktacija i dojenje:

Nije poznato da li se eksemestan izlučuje kroz majčino mlijeko. Stoga, EXEDRAL ne bi trebalo propisivati ženama koje doje novorođenčad.

Žene koje nisu ušle u menopauzu odnosno žene koje imaju reproduktivni potencijal:

Ljekar mora da porazgovara o neophodnosti adekvatne kontracepcije sa pacijentkinjama kod kojih postoji reproduktivni potencijal uključujući žene koje još nisu ušle u menopauzu i žene koje su nedavno ušle u menopauzu sve dok se njihov post-menopauzalni status u potpunosti ne uspostavi (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Usporenost, somnolencija, astenija i vrtoglavica su uočeni tokom upotrebe lijeka EXEDRAL. Pacijente je potrebno posavjetovati da, ukoliko se ovi simptomi pojave, njihove sposobnosti neophodne za upravljanje motornim vozilima odnosno rukovanje mašinama mogu biti umanjene.

4.8. Neželjena dejstva

EXEDRAL je generalno dobro tolerisan u svim kliničkim studijama provedenim sa standardnom dozom eksemestana od 25mg na dan, a neželjeni efekti su obično bili blagi do umjereni.

Stopa prekida uzrokovanog neželjenim efektima kod pacijenata sa ranim stadijumom raka dojke koji uzimaju eksemestan nakon inicijalne terapije tamoksifenom je 7,4%. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su pojava talasa vrućine (22%), atalgije (18%) i zamora (16%).

Stopa prekida uzrokovanog neželjenim efektima u ukupnoj populaciji pacijenata sa uznapredovalim rakom dojke iznosi 2,8%. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su pojava talasa vrućine (14%) i mučnina (12%).

Većina neželjenih efekata može biti pripisana normalnim farmakološkim posljedicama smanjenja nivoa estrogena u organizmu (npr. pojava talasa vrućine).

Niže navedene neželjene reakcije zabilježene na osnovu kliničkih studija i pstmarketinškog iskustva su svrstane po organskim sistemima i frekventnosti. Frekventnost se definiše kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:	
Veoma često	Leukopenija**
Često	Trombocitopenija**
Nepoznato	Smanjen broj limfocita**
Poremećaji imunog sistema:	
Nepoznato	Hipersenzitivnost
Metabolizam i poremećaji ishrane:	
Često	Anoreksija

Psihijatrijski poremećaji:	
Veoma često	Insomnia i depresija
Poremećaji nervnog sistema:	
Veoma često	Glavobolja, vrtoglavica
Često	Sindrom karpalnog tunela i parestezija
Rijetko	Somnolencija
Poremećaji vaskularnog sistema:	
Veoma često	Talasi vrućine (valunzi)
Gastrointestinalni poremećaji:	
Veoma često	Mučnina i bolovi u stomaku
Često	Povraćanje, zatvor, dispepsija, dijareja

Hepatobilijarni poremećaji:	
Rijetko	Hepatitis (+) i holestatski hepatitis (+)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	Pojačano znojenje
Često	Osip, alopecija, urtikarija, pruritus
Rijetko	Akutna generalizovana egzantemozna postuloza (+)
Mišićno-skeletni i poremećaji kostiju	
Veoma često	Bolovi u zglobovima, mišićima i kostima *
Često	Osteoporoza, frakture
Opšti poremećaji i poremećaji nastali na mjestu primjene	
Veoma često	Bol i zamor
Često	Periferni edem, astenija
Ispitivanja	
Veoma često	Povećanje enzima jetre, povećanje bilirubina u krvi i povećanje alkalne fosfataze u krvi

*- uključujući i artralgijsku te rjeđe bolove u udovima, osteoartritis, bolove u leđima, artritis, migralgijsku i ukočenost zglobova.

** - rjeđe prijavljene trombocitopenija i leukopenija kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom dojke. Kod odprilike 20% pacijenata na terapiji eksemestanom primijećeno je povremeno smanjenje limfocita, naročito izraženo kod pacijenata sa prethodnom limfopenijom. Međutim, osnovne vrijednosti limfocita kod ovih pacijenata se nisu značajno promijenile i nisu primijećena povezana povećanja incidence virusnih infekcija. Ovi efekti nisu primijećeni kod pacijenata koji su tokom studija tretirani u ranim fazama karcinoma dojke.

+ - učestalost je izračunata na osnovu pravila 3/X

Sljedeća tabela prikazuje frekventnost pre-definisanih neželjenih događaja i stanja u studijama ranog raka dojke (IES studija), bez obzira na uzroke, kod pacijenata koji su dobijali ispitivani lijek i do 30 dana nakon prestanka uzimanja ispitivanog lijeka.

Neželjeni efekat i stanje	EKSEMESTAN (N = 2.249)	TAMOKSIFEN (N = 2.279)
Talasi vrućine (valunzi)	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Zamor	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Glavobolja	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insomnija	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Pojačano znojenje	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginekološki poremećaji	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%)
Vaginalna krvarenja	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Drugi primarni kancer	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Povraćanje	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Poremećaji vida	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolizam	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporozom uzrokovane frakture	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarkt miokarda	13 (0,6%)	4 (0,2%)

U IES studiji, frekvencija ishemijskih srčanih stanja u terapiji eksemestanom i tamoksifenom bila je 4,5% naspram 4,2% respektivno. Niti za jedno individualno kardiovaskularno stanje nije primijećena značajna razlika, uključujući hipertenziju (9,9% prema 8,4%), infarkt miokarda (0,6% prema 0,2%) i srčana insuficijencija (1,1% prema 0,7%).

U IES studiji, eksemestan je povezan sa češćom pojavom hiperholesterolemije u poređenju sa tamoksifenom (3,7% prema 2,1%).

Odvojena, dvostruko slijepa, randomizovana studija koja je obuhvatala žene u menopauzi sa ranim stadijumom raka dojke niskog rizika liječene eksemestanom (N = 73) ili placebo (N = 73) u trajanju od 24 mjeseca, eksemestan se povezuje sa prosječnim srednjim smanjenjem nivoa HDL holesterola u plazmi od 7 do 9% prema povećanju od 1% kod placeba. Takođe je u grupi koja je dobijala eksemestan primijećena redukcija nivoa lipoproteina A1 za 5 - 6% u odnosu na 0 - 2% u grupi koja je dobijala placebo. Efekti na druge vrijednosti lipida koje su bile praćene (ukupan nivo holesterola, LDL holesterol, trigliceridi, apolipoprotein-B i lipoprotein-a) su bili veoma slični kod obje grupe. Klinički značaj ovih rezultata nije jasan.

U IES studiji, gastrični ulcer je primijećen češće u grupi koja je dobijala eksemestan u poređenju sa grupom koja je dobijala tamoksifen (0,7% prema < 0,1%). Većina pacijenata koji su dobijali eksemestan a kod kojih je zabilježena pojava gastričnog ulcera su istovremeno uzimali i terapiju nesteroidnim antireumaticima i/ili su ranije već bolovali od ovog poremećaja.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije 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 našoj 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Provođene su kliničke studije u kojima je eksemestan davan u dozama i do 800mg jednom dnevno zdravim ženskim dobrovoljcima te u dozama i do 600 mg ženama u menopauzi sa uznapredovalim rakom dojke - ove doze su dobro podnošene. Pojedinačna doza eksemestana koja bi dovela do stanja opasnog po život nije poznata. Kod pacova i pasa, letalnost je primjećena u dozama od 2.000 i 4.000 puta većim od preporučenih doza za ljude respektivno, mjereno na bazi mg/m^2 . Ne postoji specifični antidot za predoziranje i tretman mora biti simptomatski. Opšta suportivna njega koja uključuje često praćenje vitalnih znakova i detaljnu observaciju pacijenta je indikovana.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci Farmakoterapijska grupa: Inhibitori enzima

ATC kod: L02BG06

Mehanizam djelovanja

Eksemestan je ireverzibilni, steroidni inhibitor aromataze, strukturno sličan prirodnom supstratu androstenedionu. Kod žena u menopauzi, estrogeni se proizvode primarno iz konverzije androgena u estrogene kroz djelovanje enzima aromataza u perifernim tkivima. Deficit estrogena uzrokovan inhibicijom aromataze predstavlja efektivnu i selektivnu terapiju hormonski zavisnog raka dojke kod žena u menopauzi. U ovoj populaciji, oralno dat eksemestan u početnoj dozi od 5 mg je značajno snizio serumske vrijednosti estrogena, dostižući maksimalnu supresiju (> 90%) sa dozom od 10 do 25mg. Kod žena u menopauzi sa rakom dojke koje su liječene sa dnevnom dozom od 25mg, ukupna aromatizacija u tijelu je redukovana za 98%.

Eksemestan ne posjeduje bilo kakvu progestagensku ili estrogensku aktivnost. Slaba androgenska aktivnost, vjerovatno uzrokovana 17-hidro derivatom, primjećena je kod visokih doza. U ispitivanjima sa višestrukim dnevnim dozama, eksemestan nije pokazao primjetne efekte na biosintezu kortizola i aldosterona u žljezdama, mjereno prije i nakon provođenja testa stimulacije ACTH-om, što demonstrira selektivnost u pogledu na druge enzime koji učestvuju u procesu geneze steroida.

Stoga, terapija nadoknade glukokortikoida ili mineralokortikoida nije potrebna. Dozno nezavisno blago povećanje serumskih vrijednosti LH i FSH je primjećeno čak i kod veoma niskih doza. Ovaj efekat je ipak očekivan kod lijeka ove farmakološke klase i vjerovatno je rezultat povratne sprege na nivou hipofize, uzrokovane redukcijom nivoa estrogena koji stimulišu sekreciju gonadotropina u hipofizi kod žena u menopauzi.

Klinička efikasnost i sigurnost

Adjuvantna terapija kod ranog stadijuma raka dojke

U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji (IES) provedenoj na 4.724 žene u menopauzi oboljele od estrogen-receptor pozitivnog ili nepoznatog primarnog raka dojke, pacijenti kod kojih oboljenje nije

**Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.**

bilo prisutno nakon provedene adjuvantne terapije tamoksifenom u trajanju od dvije do tri godine, randomizovani su za prijem terapije eksemestanom (25mg/dan) ili tamoksifenom (20 ili 30 mg/dan) za naredne 2 - 3 godine, kako bi kompletirali ukupno 5 godina hormonske terapije.

Praćenje medijane IES tokom 52 mjeseca

Nakon dostizanja medijane trajanja terapije od oko 30 mjeseci i medijane 'follow-up' terapije od oko 52 mjeseca, rezultati su pokazali da sekvencijalni tretman eksemestanom nakon 2 - 3 godine adjuvantne terapije tamoksifenom dovodi do klinički i statistički značajnog poboljšanja u preživljavanju bez bolesti (eng. 'disease-free survival', DFS) u poređenju sa nastavkom terapije tamoksifenom. Analiza je pokazala da je u posmatranom periodu studije eksemestan redukovao rizik od rekurencije raka dojke za 24% u poređenju sa tamoksifenom (odnos rizika 0,76; p = 0,00015). Korisni efekti eksemestana poređeno sa tamoksifenom u pogledu DFS-a su očigledni bez obzira na nodalni status ili prethodnu hemoterapiju.

Eksemestan je takođe značajno umanjio rizik od kontralateralnog raka dojke (odnos rizika 0,57; p = 0,04158).

U cijeloj populaciji koja je bila uključena u studiju, primjećen je trend poboljšanog preživljavanja kod eksemestana (222 smrti) u poređenju sa tamoksifenom (262 smrti) sa odnosom rizika od 0,85 (logrank test; p= 0,07362), što predstavlja umanjeno rizika od smrti od 15% u korist eksemestana. Statistički značajna redukcija rizika smrti od 23% (odnos rizika za sveukupno preživljavanje 0,77; Wald chi square test; p = 0,0069) je uočena kod eksemestana u poređenju sa tamoksifenom kada se izvrši prilagođavanje prema unaprijed utvrđenim prognostičkim faktorima (npr. ER status, nodalni status, prethodna hemoterapija, upotreba HRT i upotreba bisfosfonata).

52-mjeseca-najznačajniji rezultati efikasnosti kod svih pacijenata (namjera da se liječi populacija) i estrogen-receptor pozitivnih pacijenata sažeti su u sljedećoj tabeli:

Krajnja populacija	Eksemestan Događaj/N (%)	Tamoksifen Događaj/N (%)	Odnos rizika	
			(95% CI)	p-Vrijednost *
Preživljavanje bez bolesti (DFS) ^a				
Svi pacijenti	354/2352 (15,1%)	453/2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+pacijenti	289/2023 (14,3%)	370/2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Kontralateralni rak dojke				
Svi pacijenti	20/2352 (0,9%)	35/2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+pacijenti	18/2023 (0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Preživljavanje bez pojave raka dojke ^b				
Svi pacijenti	289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+pacijenti	232/2023 (11,5%)	305/2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Preživljavanje bez kasne rekurencije raka dojke ^c				
Svi pacijenti	248/2352 (10,5%)	297/2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+pacijenti	194/2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Ukupna stopa preživljavanja ^d				
Svi pacijenti	222/2352 (9,4%)	262/2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+pacijenti	178/2023 (8,8%)	211/2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* - Log-rank test, ER+pacijenti = broj estrogen-receptor pozitivnih pacijenata;

^a - Preživljavanje bez pojave bolesti (DFS) se definiše kao prva pojava lokalnog ili kasna rekurencija kontralateralnog raka dojke, ili smrti iz bilo kog razloga;

^b - Preživljavanje bez pojave raka dojke se definiše kao prva pojava lokalnog ili zakašnjela rekurencija kontralateralnog raka dojke ili smrti prouzrokovane rakom dojke;

^c - Preživljavanje bez kasne rekurencije raka dojke se definiše kao prva pojava kasne rekurencije ili smrt prouzrokovana rakom dojke;

^d - Ukupna stopa preživljavanja se definiše kao pojava smrti iz bilo kog razloga

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

U dodatnim analizama podskupa pacijenata sa estrogen-receptor pozitivnim odnosno nepoznatim statusom, neprilagođen ukupan odnos rizika po preživljavanje je bio 0,83 (log-rank test; $p = 0,04250$), što predstavlja klinički i statistički značajno 17% smanjenje rizika od smrti.

Rezultati IES substudije o kostima su pokazali da se kod žena koje su liječene eksemestanom nakon 2 - 3 godine liječenja tamoksifenom javila umjerena redukcija gustine minerala u kostima. U ukupnoj studiji, učestalost pojave preloma koji su zahtijevali liječenje tokom terapijskog perioda od 30 mjeseci bila je veća kod pacijenata liječenih eksemestanom nego kod pacijenata liječenih tamoksifenom (4,5% prema 3,3% respektivno; $p = 0.038$).

Rezultati endometrijske substudije nagovještavaju da nakon dvije godine liječenja postoji medijana od 33% u redukciji debljine endometrija kod pacijenata liječenih eksemestanom u poređenju sa odsustvom primjetne promjene kod pacijenata liječenih tamoksifenom. Zadebljanje endometrija prijavljeno na početku studijske terapije, vratilo se u normalu ($< 5\text{mm}$) kod 54% pacijenata liječenih eksemestanom.

Praćenje medijane IES tokom 87 mjeseci

IES 87-mjesečno prosječno praćenje

Nakon prosječnog trajanja terapije od oko 30 mjeseci i prosječnog praćenja od oko 87 mjeseci, rezultati su pokazali da je sekvencijalno liječenje eksemestanom nakon 2 do 3 godine od pomoćnog liječenja tamoksifenom bilo povezano s klinički i statistički značajnim poboljšanjem u DFS u poređenju s nastavkom liječenja tamoksifenom. Rezultati su pokazali da je u posmatranom periodu studije eksemestanom značajno smanjio rizik od ponovne pojave karcinoma dojke za 16% u poređenju s tamoksifenom (omjer rizika 0.84; $p = 0.002$).

Generalno, koristan učinak eksemestana nad tamoksifenom u odnosu na DFS bilo je očigledan bez obzira na nodalni status ili prethodnu hemoterapiju ili hormonalnu terapiju. Statistički značaj nije održan kod nekoliko podgrupa s malim veličinama uzoraka. Oni su pokazali trend koji daje prednost eksemestanu kod pacijenata s više od 9 pozitivnih čvorova, ili prethodnom hemoterapijom (CMF). Kod pacijenata s nepoznatim nodalnim statusom, prethodnom hemoterapijom, kao i nepoznatim/nepostojećim statusom prethodne hormonalne terapije, uočen je nestatistički značajan trend koji daje prednost tamoksifenu.

Pored toga, eksemestan je značajno produžio i život bez karcinoma dojke (omjer rizika 0.82, $p = 0.00263$), kao i trajanje života bez ponovne pojave (omjer rizika 0.85, $p = 0.02425$).

Eksemestan je također smanjio rizik od kontralateralnog karcinoma dojke, iako dejstvo više nije bilo statistički značajno u ovom posmatranom periodu studije (omjer rizika 0.74, $p = 0.12983$). U cijeloj populaciji studije, uočen je trend povećanja preživljavanja za eksemestan (373 smrtnih slučajeva) u odnosu na tamoksifen (420 smrtnih slučajeva) s omjerom rizika 0.89 (log rank test; $p = 0.08972$), što predstavlja smanjenje od 11 % rizika od smrti u korist eksemestana. Prilikom prilagodbe za unaprijed utvrđene prognostičke faktore (tj, ER status, nodalni status, prethodna hemoterapija, upotreba HRT i upotreba bifosfonata), statistički značajno smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 18% (omjer rizika za ukupno preživljavanje 0.82; Wald chi square test: $p = 0.0082$) uočeno je za eksemestan u poređenju s tamoksifenom u cijeloj populaciji studije.

U dodatnoj analizi za podgrupu pacijenata s pozitivnim estrogenim receptorom ili nepoznatim statusom, neprilagođeni ukupan omjer rizika za preživljavanje bio je 0.86 (log-rank test; $p = 0.04262$), što predstavlja klinički i statistički značajno smanjenje rizika od smrtnog ishoda od 14%.

Rezultati podistraživanja kostiju pokazuju da je liječenje eksemestanom od 2 do 3 godine nakon 3 do 2 godine liječenja tamoksifenom povećalo gubitak kosti tokom liječenja (srednji % izmjena od osnove za BMD na 36 mjeseci; -3.37 [kičma], -2.96 [ukupno kuk] za eksemestan i -1.29 [kičma], -2.02 [ukupno kuk], za tamoksifen). Međutim, do završetka perioda od 24 mjeseca nakon liječenja nedostaci u promjeni u BMD od osnove bili su minimalni za obje grupe liječenja, tamoksifen grupa imala je nešto veća konačna smanjenja u BMD na svim lokacijama (srednji % izmjena od osnove za BMD na 24 mjeseca nakon liječenja -2.17 [kičma], -3.06 [ukupno kuk] za eksemestan i -3.44 [kičma], -4.15 [ukupno kuk] za tamoksifen).

Ukupne frakture prijavljene tokom liječenja i tokom praćenja bile su značajno veće u eksemestan grupi nego za tamoksifen (169 [7.3%] u odnosu na 122 [5.2%]; $p = 0.004$), ali nije uočena nikakva razlika u broju fraktura prijavljenih kao osteoporoske.

Rezultati učinkovitosti iz IES kod post menopauzalnih žena s ranim karcinomom dojke (ITT)				
	Broj slučajeva		Omjer rizika	
	Eksemestan	Tamoksifen	Omjer rizika	p-vrijednost
30-mjesečno prosječno liječenje i 34.5-mjesečno prosječno praćenje				
Preživljavanje bez 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 s udaljenom ponovnom pojavom ^c	142	204	0.70 (95% CI: 0.56-0.86)	0.00083
Ukupno preživljavanje	116	137	0.86 (95% CI: 0.67-1.10)	0.22962
30-mjesečno prosječno liječenje i 52-mjesečno prosječno praćenje				
Preživljavanje bez 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 s udaljenom ponovnom pojavom ^c	248	297	0.83 (95% CI: 0.70-0.98)	0.02621
Ukupno preživljavanje	222	262	0.85 (95% CI: 0.71-1.02)	0.07362
30-mjesečno prosječno liječenje i 87-mjesečno prosječno praćenje				
Preživljavanje bez 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 s udaljenom ponovnom pojavom ^c	353	409	0.85 (95% CI: 0.74-0.98)	0.02425
Ukupno preživljavanje	373	420	0.89 (95% CI: 0.77-1.02)	0.08972
30-mjesečno prosječno liječenje i 119-mjesečno prosječno praćenje				
Preživljavanje bez 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 s udaljenom ponovnom pojavom ^c	411	472	0.86 (95% CI: 0.75-0.98)	0.02213
Ukupno preživljavanje	467	510	0.91 (95% CI: 0.81-1.04)	0.15737

CI = interval pouzdanosti, IES = međugrupna studija eksemestana, ITT = namjera prijenje.

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

- a. Preživljavanje bez bolesti definirano je kao prva pojava lokalne ili udaljene ponovne pojave, kontralateralnog karcinoma dojke ili smrti zbog bilo kakvog uzroka.
- b. Preživljavanje bez karcinoma dojke definirano je kao prva pojava lokalne ili udaljene ponovne pojave, kontralateralnog karcinoma dojke ili smrti zbog karcinoma dojke.
- c. Preživljavanje s udaljenom ponovnom pojavom definirano je kao prva pojava udaljene ponovne pojave ili smrti zbog karcinoma dojke.
- d. Ukupno preživljavanje definirano je kao pojava smrtnog ishoda zbog bilo kakvog uzroka

Liječenje uznapredovalog raka dojke

U randomizovanoj recenzijama kontrolisanoj kliničkoj studiji, eksemestan u dnevnoj dozi od 25mg je pokazao statistički značajno produženje preživljavanja, vremena do progresije (eng. 'time to progression', TTP) i vremena do neuspjeha terapije (eng. 'time to treatment failure', TTF) u poređenju sa standardnom hormonskom terapijom megestrolom kod žena u menopauzi sa uznapredovalim rakom dojke kod kojih je napredovanje uslijedilo nakon, ili tokom, provedenog liječenja tamoksifenom bilo kroz adjuvantnu terapiju bilo kroz terapiju prve linije za uznapredovalu bolest.

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Eksemestan se brzo resorbuje nakon oralne primjene. Dio doze absorbovan iz gastro-intestinalnog trakta je visok. Apsolutna bioraspoloživost kod ljudi je nepoznata, iako se očekuje da bude ograničena efektom prvog prolaza. Sličan efekat rezultuje apsolutnom bioraspoliživošću kod pacova i pasa od 5%. Nakon pojedinačne doze od 25mg, maksimalne koncentracije u plazmi od 18ng/ml se dostižu nakon dva sata. Istovremeno uzimanje sa hranom povećava bioraspoloživost za 40%.

Distribucija

Obim distribucije eksemestana, bez korekcije za oralnu bioraspoloživost, iznosi 20.000 L. Kinetika mu je linearna i poluživot potpune eliminacije iznosi 24h. Procenat vezivanja za proteine plazme iznosi 90% i ne zavisi od koncentracije. Eksemestan i njegovi metaboliti se ne vezuju za crvena krvna zrnca. Eksemestan se ne akumulira na neočekivan način nakon ponovljenog doziranja.

Metabolizam i izlučivanje

Eksemestan se metaboliše kroz oksidaciju metilenske polovine na poziciji 6 od strane CYP 3A4 izoenzima i/ili redukcijom 17-keto grupe od strane aldoketoreduktaze nakon koje slijedi konjugacija. Klirens eksemestana je oko 500 l/h, bez korekcije za oralnu bioraspoloživost.

Metaboliti su neaktivni ili je njihova inhibicija aromataze manja od originalnog jedinjenja.

Neizmjenjena količina koja se izlučuje kroz urin iznosi 1% od uzete doze. Jednake količine C¹⁴-označenog eksemestana (40%) su izlučene kroz feces i urin tokom jedne sedmice.

Posebne populacije

Starost:

Nije primjećena značajna korelacija izmjeđu sistemske izloženosti eksemestanu i starosnog doba pacijenata.

Renalna insuficijencija:

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) sistemska izloženost eksemestanu bila je 2 puta veća poređeno sa zdravim dobrovoljcima. Imajući u vidu sigurnosni profil eksemestana, smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze.

Hepatična insuficijencija:

Kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre, izloženost eksemestanu je 2 - 3 puta veća u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Imajući u vidu sigurnosni profil eksemestana, smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Toksikološke studije:

Nalazi toksikoloških studija sa ponovljenim dozama izvedenih na pacovima i psima su generalno u skladu sa farmakološkom aktivnošću eksemestana, poput efekata na reproduktivne organe. Drugi toksikološki efekti (efekti na jetru, bubrege ili CNS) primijećeni su samo kod izlaganja dozama koje se smatraju daleko iznad maksimalnih doza namijenjenih liječenju ljudi, te se stoga smatra da su primijećeni efekti od malog značaja za kliničku upotrebu lijeka.

Mutagenost:

Nije primijećena genotoksičnost eksemestana kod bakterija (Ames test), na V79 ćelijama kineskog hrčka, hepatocitima pacova ili na mikronukleus eseju miševa. Iako se eksemestan pokazao kao klastogen na limfocite u *in vivo* testovima, ovo dejstvo nije primijećeno u dvije *in vivo* studije.

Reproduktivna toksikologija:

Eksemestan je pokazao embriotoksičnost kod pacova i zečeva kod sistemske izloženosti nivoima sličnim onima koji se javljaju kod ljudi koji uzimaju doze od 25mg/dan. Nema dokaza o teratogenosti eksemestana.

Karcinogenost:

Studija karcinogenosti provedena u trajanju od dvije godina na ženka pacova nije pokazala pojavu tumora koji su u vezi sa terapijom. Kod mužjaka pacova, studija je prekinuta u ranoj fazi u 92. sedmici zbog pojave smrti koju je uzrokovala hronična nefropatija. Tokom dvogodišnje studije karcinogenosti provedene na miševima, uočeno je povećanje incidencije hepatičnih neoplazmi kod oba pola kada se primjenjuju srednje do veoma visoke doze eksemestana (150 i 450 mg/kg/dan). Ovaj rezultat se dovodi u vezu sa indukcijom hepatičkih mikrozomalnih enzima a sam efekat je uočen samo kod miševa, ne i u kliničkim studijama. Povećanje incidencije renalnog tubularnog adenoma je takođe uočeno kod mužjaka miša koji su primali veoma visoke doze (450 mg/kg/dan). Za ovu pojavu se vjeruje da je specifična za vrstu i pol i javljala se samo kod doza koje predstavljaju 63 puta veću izloženost lijeku u odnosu na humanu terapeutsku dozu. Niti jedan od opisanih efekata se ne smatra klinički relevantnim za terapiju pacijenata eksemestanom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete: bezvodni koloidni silicijum, krosppovidon, hipromeloza 5cP, magnezijum stearat, manitol, celuloza, mikrokristalna, polisorbata 80, natrijum skrob glikolat (tip A);

Film omotač: hipromeloza 5cP, makrogol, takl, titanijum dioksid (E171);

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenjivo

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati lijek na temperaturi do 25°C

Čuvati van domašaja djece!

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Tablete su upakovane u PVC/PVDC/Al blistere sa po 10 film tableta u svakom.

Maloprodajno pakovanje se sastoji od sklopive kartonske kutije u kojoj se nalaze tri blistera i Uputstvo za upotrebu.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebjeni lijek treba odlagati i uništavati u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ LIJEKA

Administrativno sjedište:

REMEDICA Ltd,
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

Proizvođač gotovog lijeka:

REMEDICA Ltd,
Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

8. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina, Stefana Dečanskog 258 76300 Bijeljina, BiH

9. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EXEDRAL, 25 mg, film tableta: 04-07.3-2-12742/23 od 09.09.2024. godine

DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA: 09.09.2024. godine

Odobreno
ALMBIH
9.9.2024.