

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Aromasin 25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: eksemestan

Svaka tableta sadrži 25 mg eksemestana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta

Okrugla, bikonveksna, bjelkasta obložena tableta, promjera oko 6 mm s oznakom 7663 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aromasin je indiciran za adjuvantno liječenje postmenopauzalnih žena s invazivnim ranim karcinomom dojke (engl. *early breast carcinoma*, EBC) s pozitivnim estrogenskim receptorima, nakon početnog adjuvantnog liječenja tamoksifenom u trajanju od 2-3 godine.

Aromasin je indiciran za liječenje uznapređovalog karcinoma dojke u žena sa spontano nastalom ili induciranom postmenopauzom čija je bolest progredirala nakon antiestrogenske terapije. Učinkovitost nije dokazana kod bolesnica s negativnim estrogenskim receptorima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle i starije bolesnice:

Preporučena doza lijeka Aromasin je jedna tableta od 25 mg jedanput na dan, najbolje nakon obroka.

U bolesnica s ranim karcinomom dojke, liječenje lijekom Aromasin treba trajati do ukupno pet godina kombinirane sekvencijske adjuvantne hormonske terapije (tamoksifen, pa nakon toga Aromasin), ili kraće u slučaju relapsa tumora.

U bolesnica s uznapređovalim karcinomom dojke, liječenje lijekom Aromasin je potrebno nastaviti do dokazane progresije tumora.

Nije potrebno prilagoditi dozu kod bolesnica s insuficijencijom jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2.)

Pedijatrijska populacija

Ne preporuča se primjena u djece.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
U premenopauzalnih žena, kao i u trudnica te dojilja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aromasin se ne smije propisati ženama s premenopauzalnim hormonskim statusom. Stoga, kad god je to klinički indicirano, potrebno je dokazati postmenopauzalni status određivanjem razine LH, FSH i estradiola.

Potreban je oprez pri primjeni lijeka Aromasin kod bolesnica s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

Aromasin u velikoj mjeri snižava koncentraciju estrogena, te je nakon njegove primjene uočeno smanjenje mineralne gustoće kostiju (engl. BMD) te povećana učestalost fraktura (vidjeti dio 5.1.). Na početku adjuvantnog liječenja lijekom Aromasin, ženama s osteoporozom ili s rizikom za razvoj osteoporoze, potrebno je odrediti zdravlje mineralne gustoće kostiju na početku liječenja na temelju trenutačnih kliničkih smjernica i prakse. Za bolesnice s uznapredovalom bolešću, mineralnu gustoću kostiju treba procijeniti od slučaja do slučaja. Iako nema odgovarajućih podataka o učinku liječenja na smanjenje gustoće kostiju uzrokovane lijekom Aromasin, bolesnice liječene lijekom Aromasin treba pažljivo pratiti i kod rizičnih bolesnica započeti liječenje ili profilaksu osteoporoze.

Prije započinjanja liječenja inhibitorom aromataze treba razmotriti rutinsku provjeru razina 25-hidroksi vitamina D zbog visoke prevalencije teškog nedostatka u žena s ranim rakom dojke. Žene s nedostatkom vitamina D trebaju primati nadomjestak vitamina D.

Aromasin tablete sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Aromasin tablete sadrže metilparahidroksibenzoat koji može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U *in vitro* uvjetima dokazano je da se eksemestan metabolizira pomoću citokroma P450 CYP3A4 i aldoketoreduktaza (vidjeti dio 5.2.) i da ne inhibira niti jedan od glavnih CYP izoenzima. U kliničkom farmakokinetičkom ispitivanju eksemestana, specifična inhibicija CYP3A4 ketokonazolom nije pokazala značajan učinak na farmakokinetiku eksemestana.

U ispitivanju interakcije rifampicina, snažnog induktora CYP450, u dozi od 600 mg te jedne doze eksemestana od 25 mg, površina ispod krivulje (AUC) eksemestana bila je smanjena za 54%, a vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) za 41%. S obzirom na to da klinički značaj navedene interakcije nije evaluiran, istodobna primjena lijekova poput rifampicina, antikonvulziva (npr. fenitoina i karbamazepina) te biljnih pripravaka koji sadrže *Hypericum perforatum* (gospinu travu), za koje je poznato da induciraju CYP450, može smanjiti učinkovitost lijeka Aromasin.

Aromasin je potrebno pažljivo primjenjivati istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i imaju malu terapijsku širinu. Nema kliničkog iskustva s istodobnom primjenom lijeka Aromasin i drugih lijekova za liječenje malignih bolesti.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o slučajnom izlaganju lijeku Aromasin tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazale su njegovu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga je primjena lijeka Aromasin u trudnica kontraindicirana.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eksemestan u majčino mlijeko. Stoga se Aromasin ne smije primjenjivati u dojilja.

Žene u perimenopauzi ili u generativnoj dobi

Liječnik mora raspraviti s bolesnicama neophodnost adekvatne kontracepcije kod žena koje mogu zatrudnjeti, uključujući žene u perimenopauzi ili koje su nedavno ušle u menopauzu, dok njihov postmenopauzalni status nije u potpunosti utvrđen (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Eksemestan umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Pospanost, somnolencija, astenija i omaglice opisane su tijekom primjene lijeka. Potrebno je upozoriti bolesnice da, ako primijete navedene nuspojave, njihove fizičke i/ili mentalne sposobnosti potrebne za upravljanje vozilima ili strojevima mogu biti smanjene.

4.8. Nuspojave

Aromasin se općenito dobro podnosio tijekom svih kliničkih ispitivanja u kojima je primjenjivan u uobičajenoj dozi od 25 mg na dan, a nuspojave su bile blažeg do umjerenog intenziteta.

Prekid liječenja uslijed nuspojava zabilježen je kod 7,4% bolesnica s ranim karcinomom dojke koje su adjuvantno liječene lijekom Aromasin nakon početnog adjuvantnog liječenja tamoksifenom. Najčešće prijavljene nuspojave bile su navale vrućine (22%), artralgiya (18%) i umor (16%).

U bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 2,8%. Najčešće prijavljene nuspojave bile su: navale vrućine (14%) i mučnina (12%).

Većina nuspojava može se pripisati smanjenju djelovanja estrogena uslijed farmakološkog učinka lijeka (npr. navale vrućine).

Prijavljene nuspojave iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku klasificirane prema organskom sustavu i učestalosti.

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
<i>Vrlo često</i>	Leukopenija (**)
<i>Često</i>	Trombocitopenija (**)
<i>Nepoznato</i>	Smanjen broj limfocita (**)
Poremećaji imunološkog sustava:	
<i>Manje često</i>	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane:	
<i>Često</i>	Anoreksija
Psijatrijski poremećaji:	
<i>Vrlo često</i>	Depresija, nesanicna
Poremećaji živčanog sustava:	
<i>Vrlo često</i>	Glavobolje, omaglica
<i>Često</i>	Sindrom karpalnog kanala, parestezija
<i>Rijetko</i>	Somnolencija
Krvožilni poremećaji:	
<i>Vrlo često</i>	Navale vrućine
Poremećaji probavnog sustava:	
<i>Vrlo često</i>	Bol u abdomenu, mučnina
<i>Često</i>	Povraćanje, proljev, konstipacija, dispepsija
Poremećaji jetre i žuči:	
<i>Rijetko</i>	Hepatitis, ^(†) kolestatični hepatitis ^(†)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
<i>Vrlo često</i>	Hiperhidroza
<i>Često</i>	Alopecija, osip, urtikarija, pruritus
<i>Rijetko</i>	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza ^(†)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:	
<i>Vrlo često</i>	Mišićno-koštana bol i bol u zglobovima (*)
<i>Često</i>	Frakture, osteoporoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:	
<i>Vrlo često</i>	Bol, umor
<i>Često</i>	Periferni edemi, astenija
Pretrage	
<i>Vrlo često</i>	Povećani jetreni enzimi, povećani bilirubin u krvi, povećana alkalna fosfataza u krvi

(*) uključuje artralgiu te rjeđe bol u ekstremitetima, osteoartritis, bol u leđima, artritis, mijalgiju i ukočenost zglobova.

(**) U bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke, trombocitopenija i leukopenija su rijetko zabilježene. Povremeno smanjenje broja limfocita primijećeno je kod približno 20% bolesnica koje su primjenjivale Aromasin, osobito kod onih koje su od ranije imale limfopeniju; međutim, prosječna vrijednost limfocita se kod tih bolesnica tijekom vremena nije značajno promijenila i nije zabilježen

porast broja virusnih infekcija. Navedene nuspojave nisu uočene kod bolesnica s ranim oblikom raka dojke liječenih u kliničkim ispitivanjima.

^(†) Učestalost izračunata pravilom 3/X.

Sljedeća tablica prikazuje učestalost prethodno definiranih neželjenih događaja i bolesti u ispitivanju ranog karcinoma dojke (IES, Intergroup Exemestan study) prijavljenih u bolesnica koje su dobivale terapiju uključujući i period do 30 dana po završetku liječenja, neovisno o njihovoj uzročnoj povezanosti.

Neželjeni događaji i bolesti	Eksemestan (N=2249)	Tamoksifen (N=2279)
Navale 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%)
Ginekološki događaji	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Omaglica	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%)
Poremećaji vida	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolija	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporotični prijelom	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarkt miokarda	13 (0,6%)	4 (0,2%)

U IES ispitivanju, učestalost ishemijske bolesti srca u skupini koja je dobivala eksemestan iznosila je 4,5% u odnosu na 4,2% u skupini koja je dobivala tamoksifen. Nije uočena značajna razlika ni za jedan kardiovaskularni događaj, uključujući hipertenziju (9,9% naprama 8,4%), infarkt miokarda (0,6% naprama 0,2%) te zatajivanje srca (1,1% naprama 0,7%).

U IES ispitivanju eksemestan je bio povezan s većom incidencijom hiperkolesterolemije u usporedbi s tamoksifenom (3,7% naprama 2,1%)

U odvojenoj dvostruko slijepoj, randomiziranom ispitivanju na postmenopausalnim ženama s ranim stadijem karcinoma dojke i niskim rizikom liječenih eksemestanom (N=73) ili placebo (N=73) tijekom 24 mjeseca, eksemestan je bio povezan s prosječnim 7-9%-tnim srednjim smanjenjem plazmatskog HDL-kolesterola, prema 1%-tnom povećanju kod placeba. Zabilježeno je i smanjenje od 5-6% apolipoproteina A1 u skupini koja je dobivala eksemestan u usporedbi s 0-2% u placebo skupini. Učinak na druge lipidne parametre koji su analizirani (ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi, apolipoprotein B i lipoprotein A) je bio sličan u obje skupine. Klinički značaj ovih rezultata je nejasan.

U IES ispitivanju, učestalost ulkusa želuca bila je veća u skupini koja je dobivala eksemestan (0,7%) u odnosu na skupinu koja je dobivala tamoksifen (<0,1%). Većina bolesnica sa želučanim ulkusom u eksemestanskoj skupini liječena je istodobno nesteroidnim protuupalnim lijekom i/ili je prethodno liječena zbog ulkusa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Najveća jednokratno primijenjena doza u kliničkim ispitivanjima bila je do 800 mg u zdravih dobrovoljki te do 600 mg na dan u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim karcinomom dojke; navedene doze dobro su se podnosile. Nije poznata jednokratna doza lijeka Aromasin koja bi mogla dovesti do po život opasnih simptoma. U štakora i pasa, smrtni ishod je zapažen nakon jednokratne peroralne doze 2000 – 4000 puta veće od odgovarajuće preporučene doze u ljudi, temeljeno na mg/m². Nema specifičnog antidota kod predoziranja, pa liječenje mora biti simptomatsko. Indicirane su opće suportivne mjere, uključujući često praćenje vitalnih znakova te pažljivo nadziranje bolesnice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija; antagonisti hormona.
ATK oznaka: L02BG06

Mehanizam djelovanja

Eksemestan je ireverzibilni, steroidni inhibitor aromataze, strukturno srodan prirodnom supstratu androstendionu. U postmenopauzalnih žena estrogeni se proizvode primarno konverzijom androgena u estrogene putem enzima aromataze koji je prisutan u perifernom tkivu. Stoga je gubitak estrogena putem inhibicije aromataze učinkovito i selektivno liječenje hormonski ovisnog karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena. Aromasin značajno smanjuje koncentraciju estrogena u serumu u postmenopauzalnih žena, počevši od doze od 5 mg. Maksimalni učinak (supresija estrogena > 90%) postiže se primjenom doze od 10 do 25 mg. U postmenopauzalnih bolesnica s karcinomom dojke liječenih s 25 mg lijeka Aromasin na dan, 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, vjerojatno zahvaljujući 17-hidro derivatu. U kliničkim ispitivanjima s višekratnim dnevnim dozama, Aromasin nije pokazao učinak na adrenalnu biosintezu kortizola ili aldosterona, mjerenih prije ili nakon ACTH testa, pokazujući na taj način svoju selektivnost u odnosu na ostale enzime uključene u put sinteze steroida. Stoga nije potrebno uključivati nadomjesnu terapiju glukokortikoidima ili mineralokortikoidima.

Uočena su blaga povećanja serumskih koncentracija LH i FSH, neovisna o dozi, čak i pri primjeni malih doza lijeka Aromasin. Međutim, taj se učinak može očekivati zbog farmakološke skupine kojoj pripada lijek, a vjerojatno je rezultat povratne sprege na razini hipofize, kada se, zbog smanjenja koncentracije estrogena, i u postmenopauzalnih žena stimulira sekrecija gonadotropina u hipofizi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Adjuvantno liječenje ranog karcinoma dojke

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u 4724 bolesnice u postmenopauzi koje su imale primarni karcinom dojke s pozitivnim estrogenskim receptorima ili nepoznatim statusom receptora, koje su bile bez znakova bolesti nakon 2-3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom, dobivale su Aromasin (25 mg/dan) ili tamoksifen (20 ili 30 mg /dan) kroz 2-3 godine, do ukupno 5 godina hormonskog liječenja.

IES kontrola medijana nakon 52 mjeseca praćenja

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 2-3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom bio povezan s klinički i statistički značajnim poboljšanjem preživljenja bez

znakova bolesti (engl. *disease-free survival* - DFS) u usporedbi s nastavkom liječenja tamoksifenom. Analiza je pokazala da je u promatranom razdoblju Aromasin smanjio rizik povratka raka dojke za 24% u usporedbi s tamoksifenom (omjer rizika 0,76; $p = 0,00015$). Povoljni učinak eksemestana u usporedbi s tamoksifenom vezano uz DFS bio je očit, bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu kemoterapiju.

Aromasin je također značajno smanjio rizik pojave karcinoma kontralateralne dojke (omjer rizika 0,57; $p = 0,04158$).

U svih ispitanica koje su bile uključene u ispitivanje, uočen je trend poboljšanja ukupnog preživljenja (OS) u skupini koja je dobivala eksemestan (222 smrtna ishoda) u usporedbi s tamoksifenom (262 smrtna ishoda), uz omjer rizika od 0,85 (long-rank test: $p = 0,07362$), što predstavlja smanjenje rizika od smrti za 15% u korist eksemestana. Nakon prilagodbe prema prethodno specificiranim prognostičkim faktorima (tj. ER (estrogen receptor) status, status limfnih čvorova, prethodna kemoterapija, primjena hormonske nadomjesne terapije i primjena bisfosfonata), uočeno je statistički značajno smanjenje rizika smrti od 23% za eksemestan u odnosu na tamoksifen (omjer rizika za ukupno preživljenje 0,77; Wald χ^2 test: $p = 0,0069$).

Glavni pokazatelji učinkovitosti terapije kroz 52 mjeseca kod svih bolesnica (engl. *Intention to treat* - ITT) i bolesnica s pozitivnim estrogenskim receptorima prikazani su u sljedećoj tablici:

Ishod Populacija	Eksemestan događaji /N (%)	Tamoksifen događaji /N (%)	Omjer rizika (95% CI)	P- vrijednost *
preživljenje bez povratka bolesti^a				
sve bolesnice	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ bolesnice	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
karcinom kontralateralne dojke				
sve bolesnice	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ bolesnice	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
preživljenje bez karcinoma dojke^b				
sve bolesnice	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ bolesnice	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
preživljenje bez udaljenog povratka bolesti^c				
sve bolesnice	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ bolesnice	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,1%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
ukupno preživljenje^d				
sve bolesnice	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ bolesnice	178 /2023(8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

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

^a Preživljenje bez povratka bolesti definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, karcinoma kontralateralne dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka;

^b Preživljenje bez karcinoma dojke definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, karcinoma kontralateralne dojke ili smrti zbog karcinoma dojke;

^c Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti definira se kao prva pojava udaljenog povratka bolesti ili smrti zbog karcinoma dojke;

^d Ukupno preživljenje definira se kao nastup smrti zbog bilo kojeg uzroka.

U dodatnoj analizi podskupine bolesnica koje su imale pozitivne estrogenske receptore ili nepoznat receptorski status, omjer rizika ukupnog preživljenja iznosila je 0,83 (long-rank test: $p = 0,04250$), što predstavlja klinički i statistički značajno smanjenje rizika od smrti za 17%.

Rezultati dodatnog ispitivanja učinaka na kosti pokazali su da su žene koje su nakon 2-3 godine liječenja tamoksifenom liječene lijekom Aromasin, imale umjereno smanjenju mineralnu gustoću kostiju. U čitavom ispitivanju, incidencija fraktura izazvanih liječenjem evaluirana tijekom razdoblja od 30 mjeseci bila je veća u bolesnica liječenih lijekom Aromasin u odnosu na one liječene tamoksifenom (4,5%, u odnosu na 3,3%, $p = 0,038$).

Rezultati dodatnog ispitivanja učinaka na endometriju ukazuju da je nakon 2 godine liječenja došlo do srednjeg smanjenja debljine endometrija od 33% u skupini bolesnica liječenih lijekom Aromasinu usporedbi s bolesnicama liječenim tamoksifenom u kojih nisu zabilježene promjene debljine endometrija. Zadebljanje endometrija prijavljeno na početku ispitivanja vratilo se na normalne vrijednosti (< 5 mm) kod 54% bolesnica liječenih lijekom Aromasin.

IES kontrola medijana nakon 87 mjeseci praćenja

Nakon srednjeg trajanja liječenja od oko 30 mjeseci i srednjeg trajanja praćenja od oko 87 mjeseci, rezultati su pokazali da je nastavak liječenja lijekom Aromasin nakon 2-3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom bio povezan s klinički i statistički značajnim poboljšanjem preživljenja bez znakova bolesti (DFS) u usporedbi s nastavkom liječenja tamoksifenom. Analiza je pokazala da je u promatranom razdoblju Aromasin smanjio rizik povratka raka dojke za 16% u usporedbi s tamoksifenom (omjer rizika 0,84; $p = 0,002$).

Povoljan učinak eksemestana na DFS je bio neovisan o statusu limfnih čvorova, prethodnoj kemoterapiji ili hormonskoj terapiji. Statistička značajnost nije dokazana u nekoliko skupina s malim brojem bolesnica. U ovim skupinama je postojao trend povoljnog učinka eksemestana u bolesnica s više od 9 pozitivnih limfnih čvorova, ili prethodnom kemoterapijom. U bolesnica s nepoznatim statusom limfnih čvorova ili nesigurnim podacima o provedenoj kemoterapiji ili hormonskoj terapiji, primijećen je povoljan učinak eksemestana koji nije bio statistički značajan.

Osim toga, eksemestan je značajno produljio preživljenje bez karcinoma dojke (omjer rizika 0,82; $p = 0,00263$) i preživljenje bez udaljenog povratka bolesti (omjer rizika 0,85; $p = 0,02425$).

Aromasin je također smanjio rizik od karcinoma kontralaterale dojke, iako učinak nije bio statistički značajan tijekom razdoblja praćenja (omjer rizika 0,74; $p = 0,12983$). U cijeloj populaciji uključenoj u istraživanje postojao je trend produljenja preživljenja u skupini liječenoj eksemestanom (373 smrtna slučaja) u odnosu na tamoksifen (420 smrtnih slučajeva) s omjerom rizika 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), što predstavlja smanjenje smrtnosti od 11% u skupini liječenoj eksemestanom. Nakon prilagodbe prema prethodno specificiranim prognostičkim faktorima (tj. ER (estrogen receptor) status, status limfnih čvorova, prethodna kemoterapija, primjena hormonske nadomjesne terapije i primjena bisfosfonata), uočeno je statistički značajno smanjenje rizika smrti od 18% za eksemestan u odnosu na tamoksifen (omjer rizika za ukupno preživljenje 0,82; Wald χ^2 test: $p = 0,0082$).

U dodatnoj analizi skupine bolesnica koje su imale pozitivne estrogenske receptore ili nepoznat receptorski status, omjer rizika ukupnog preživljenja iznosio je 0,86 (long-rank test: $p = 0,04262$), što predstavlja klinički i statistički značajno smanjenje rizika od smrti za 14%.

Rezultati dodatnog istraživanja utjecaja na gustoću kosti pokazali su da je liječenje eksemestanom kroz 2-3 godine nakon liječenja tamoksifenom provedenog kroz 3 ili 2 godine povećalo gubitak kosti (srednja promjena bazalnog BMD nakon 36 mjeseci: -3,37 (kralješnica), -2,96 (kuk) za eksemestan i -1,29 (kralješnica), -2,02 (kuk) za tamoksifen. Međutim, 24 mjeseca nakon liječenja u obje skupine bolesnika postojala je tek mala razlika u BMD u usporedbi s bazalnim vrijednostima. Skupina koja je dobivala tamoksifen imala je blago povećan gubitak kosti na svim mjestima (srednja promjena bazalnog BMD 24 mjeseca nakon liječenja: -2,17 (kralješnica), -3,06 (kuk) za eksemestan i -3,44 (kralješnica), -4,15 (kuk) za tamoksifen).

Broj prijavljenih prijeloma za vrijeme terapije i praćenja bolesnica bio je statistički značajno veći u skupini koja je dobivala eksemestan u odnosu na skupinu koja je dobivala tamoksifen (169 [7,3%] u odnosu na 122 [5,2%]; $p = 0,004$), ali nije bilo razlike u broju prijeloma povezanih s 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 usporedbi s nastavkom liječenja tamoksifenom. Analiza je pokazala da je tijekom promatranog razdoblja eksemestan smanjio rizik od ponovne pojave raka dojke za 14% u usporedbi s tamoksifenom (omjer rizika 0,86, $p = 0,00393$). Povoljni učinak eksemestana u usporedbi s tamoksifenom vezano uz DFS bio je očit, bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu kemoterapiju.

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

U svih ispitanica koje su bile uključene u ispitivanje, ukupno preživljenje 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 dobivala 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 preživljenja bio je 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) u skupini koja je dobivala eksemestan u odnosu na skupinu koja je dobivala tamoksifen.

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

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

U glavnom ispitivanju, 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 u 169 (7,3%) bolesnica u skupini koja je dobivala eksemestan u usporedbi s 122 (5,2%) bolesnica u skupini koja je dobivala tamoksifen ($p = 0,004$).

Pokazatelji učinkovitosti iz IES-a u postmenopauzalnih žena s ranim karcinomom 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				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58 – 0,82)	0,00003
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54 – 0,79)	<0,00001
Karcinom kontralateralne dojke	8	25	0,32 (95% CI: 0,15 – 0,72)	0,00340
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56 – 0,86)	0,00083

Pokazatelji učinkovitosti iz IES-a u postmenopauzalnih žena s ranim karcinomom dojke (ITT)

	Broj događaja		Omjer rizika	
	Eksemestan	Tamoksifen	Omjer rizika	p-vrijednost
Ukupno preživljenje ^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				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67 – 0,88)	0,00015
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65 – 0,89)	0,00041
Karcinom kontralateralne dojke	20	35	0,57 (95% CI: 0,33 – 0,99)	0,04158
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70 – 0,98)	0,02621
Ukupno preživljenje ^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				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75 – 0,94)	0,002
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72 – 0,94)	0,00263
Karcinom kontralateralne dojke	43	58	0,74 (95% CI: 0,50 – 1,10)	0,12983
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74 – 0,98)	0,02425
Ukupno preživljenje ^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				
Preživljenje bez povratka bolesti ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77 – 0,95)	0,00393
Preživljenje bez karcinoma dojke ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74 – 0,93)	0,00152
Karcinom kontralateralne dojke	57	75	0,75 (95% CI: 0,53 – 1,06)	0,10707
Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75 – 0,98)	0,02213
Ukupno preživljenje ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81 – 1,04)	0,15737

CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); IES = ispitivanje ranog karcinoma dojke (engl. *Intergroup Exemestane Study*); ITT = populacija predviđena za liječenje (engl. *intention-to-treat*).

a. Preživljenje bez povratka bolesti definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, karcinoma kontralateralne dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

b. Preživljenje bez karcinoma dojke definira se kao prva pojava lokalnog ili udaljenog povratka bolesti, karcinoma kontralateralne dojke ili smrti zbog karcinoma dojke.

c. Preživljenje bez udaljenog povratka bolesti definira se kao prva pojava udaljenog povratka bolesti ili smrti zbog karcinoma dojke.

d. Ukupno preživljenje definira se kao nastup smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Liječenje uznapređovalog karcinoma dojke

U randomiziranom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, Aromasin je u dnevnoj dozi od 25 mg pokazao statistički značajno produljenje preživljenja, vrijeme do progresije bolesti (TTP), vrijeme do neuspjeha liječenja (TTF) u usporedbi sa standardnim hormonskim liječenjem megestrol acetatom

kod bolesnica u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke koji je progredirao nakon ili za vrijeme liječenja tamoksifenom, bilo kao adjuvantna terapija ili u prvoj liniji liječenja uznapredovale bolesti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene Aromasin tableta, eksemestan se brzo apsorbira. Dio doze koja se resorbira iz gastrointestinalnog trakta je velik. Apsolutna bioraspoloživost u ljudi nije poznata, iako se pretpostavlja da može biti ograničena uslijed opsežnog metabolizma prvog prolaza. Sličan je učinak rezultirao u apsolutnoj bioraspoloživosti u štakora i pasa od 5%. Nakon jednokratno primijenjene doze od 25 mg, vršna koncentracija u plazmi od 18 ng/ml postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka. Bioraspoloživost eksemestana povećava se za 40% kada se lijek uzima zajedno s hranom.

Distribucija

Volumen raspodjele eksemestana, koji nije korigiran za peroralnu bioraspoloživost, iznosi oko 20000 l. Kinetika je linearna, a poluvijek eliminacije je 24 sata. Vežanje eksemestana na proteine plazme je 90% i nije ovisno o koncentraciji. Eksemestan i njegovi metaboliti ne vežu se za crvene krvne stanice.

Eksemestan se ne akumulira na neočekivani način nakon ponovljenih doza.

Eliminacija

Eksemestan se metabolizira oksidacijom metilenske grupe na poziciji 6, pomoću CYP3A4 izoenzima i/ili redukcijom 17-keto skupine pomoću aldoketoreduktaze, nakon čega slijedi konjugacija. Klirens eksemestana, koji nije korigiran za peroralnu bioraspoloživost, iznosi oko 500 l/h.

Metaboliti su ili inaktivni ili manje aktivni inhibitori aromataze u odnosu na ishodišni lijek.

Količina lijeka koja se u nepromijenjenom obliku izlučuje urinom iznosi 1% primijenjene doze. Urinom i fecesom se unutar tjedan dana izlučuje podjednaka količina (40%) ¹⁴C-označenog lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Dob

Nisu zabilježene značajne korelacije između sustavne izloženosti lijeku Aromasin i dobi ispitanika.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) sustavna je izloženost eksemestanu otprilike udvostručena u odnosu na zdrave dobrovoljce. Međutim, uzimajući u obzir sigurnosni profil eksemestana, nije potrebno prilagođavanje doze lijeka.

Oštećenje jetre

U bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom jetre sustavna izloženost eksemestanu je 2-3 puta veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Uzimajući u obzir sigurnosni profil eksemestana, nije potrebno prilagođavanje doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja

U ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza u štakora i pasa uočeni su određeni farmakološki učinci eksemestana na reproduktivne i pridružene organe. Drugi toksikološki učinci (na jetru, bubreg ili središnji živčani sustav) uočeni su samo pri izlaganju dozama značajno većim od maksimalne izloženosti u ljudi, što upućuje na mali značaj ovog nalaza za kliničku primjenu.

Mutagenost

Eksemestan se nije pokazao genotoksičnim u bakterija (Amesov test), na V79 stanicama kineskog hrčka, hepatocitima štakora ili testu mikronukleusa miševa. Iako je eksemestan bio klastogen na limfocitima u *in vitro* uvjetima, to nije dokazano u dva *in vivo* ispitivanja.

Reproduktivna toksičnost

Eksemestan je bio embriotoksičan u štakora i zečeva pri sustavnom izlaganju razinama sličnim onima koje su zabilježene u žena koje uzimaju lijek u dozi od 25 mg/dan. Nije bilo dokaza teratogenosti.

Kancerogenost

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u ženki štakora, nije uočena pojava tumora vezanih uz primjenu eksemestana. Ispitivanje na mužjacima štakora je prekinuta u 92. tjednu zbog rane smrti uslijed kronične nefropatije. U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u miševa, uočena je povećana incidencija jetrenih tumora u oba spola, pri srednjim i visokim dozama (150 i 450 mg/kg/dan). Ovaj se nalaz povezuje s indukcijom mikrosomalnih enzima jetre, učinka koji je uočen kod miševa, ali ne i u kliničkim ispitivanjima. Povećana incidencija renalnih tubularnih adenoma je također zabilježena u mužjaka miševa pri visokim dozama (450 mg/kg/dan). Ta se promjena smatra specifičnom za tu vrstu i taj spol, a uočena je pri dozama koje imaju za posljedicu 63 puta veću izloženost lijeku od one koja se postiže terapijskim dozama u ljudi. Niti jedan od ovih nalaza se ne smatra klinički značajnim za primjenu eksemestana u bolesnih žena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tableta:

Silicijev dioksid, koloidni hidratizirani
Krospovidon
Hipromeloza
Magnezijev stearat
Manitol
Celuloza, mikrokristalična
Natrijev škroboglikolat, vrste A
Polisorbat 80

Ovojnica:

Hipromeloza
Polivinilni alkohol
Simetikon
Makrogol
Saharoza
Magnezijev karbonat, lagani
Titanijev dioksid (E171)
Metilparahidroksibenzoat
Vosak cetilnih estera
Talk
Karnauba vosak

Boja:

Etilni alkohol
Šelak
Željezov oksid (E172)
Titanijev oksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (2x15) obloženih tableta u blister, PVC/PVDC//PVDC/Al pakiranju, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti dio 4.2 "Doziranje i način primjene".

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PFIZER Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-093797365

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. prosinca 2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. ožujka 2022.