

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Escepran, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg eksemestaani.

INN *Exemestanum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Mannitool 90,4 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad ümmargused (läbimõõduga 7,2 mm) kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud 'E25' ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varases staadiumis östrogeenretseptor-positiivse invasiivse rinnaäärmevähi adjuvantravi postmenopausis naistel pärast 2...3-aastast esialgset adjuvantravi tamoksifeeniga.

Kaugelearenenud rinnaäärmevähi ravi ealises või indutseeritud postmenopausis naistel, mis ei ole allunud varasemale ravile antiöstrogeenidega. Östrogeenretseptor-negatiivse rinnaäärmevähiga patsientidel ei ole efektiivsus tõestatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Eksemestaani soovitatav annus on üks 25 mg tablett manustatuna üks kord ööpäevas, eelistatult pärast sööki.

Varases staadiumis rinnaäärmevähiga patsientidel tuleb ravi eksemestaaniga jätkata kuni viieaastase kombineeritud järjestikuse adjuvantse hormonaalse ravi (tamoksifeen ja seejärel eksemestaan) lõpetamiseni või kasvaja retsidiveerumise korral varem.

Kaugelearenenud rinnaäärmevähiga patsientidel tuleb jätkata ravi eksemestaaniga, kuni kasvaja progresseerumine on ilmne.

Maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ei ole soovitatav kasutamiseks lastel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, menopausieelses eas naised ja rasedad või imetavad naised.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eksemestaani ei tohi manustada menopausieelse endokriinstaatusega naistele. Seetõttu, kui kliiniliselt sobib, tuleb kinnitada menopausijärgset staatust LH, FSH ja östradiooli tasemetega määramise teel.

Eksemestaani peab kasutama ettevaatusega maksa- või neerukahjustusega patsientidel.

Eksemestaani on tugeva östrogeenide taset alandava toimega ravim, mille manustamise järgselt on täheldatud luu mineraalse tiheduse (*bone mineral density*, BMD) vähenemist ning luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõik 5.1). Adjuvantravi alustamisel eksemestaaniga tuleb osteoporoosiga naistel või osteoporoosi tekkeriskiga naistel määrata luu mineraalne tihedus vastavalt kehtivatele kliinilistele juhenditele ning praktikale. Kaugelearenenud haigusega patsientidel tuleb luu mineraalset tihedust hinnata individuaalselt. Kuigi ei ole kättesaadaval piisavalt andmeid, et näidata ravi toimet eksemestaani poolt põhjustatud luu mineraalse tiheduse vähenemise ravis, tuleb eksemestaaniga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida ja riskipatsientidel alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat.

Enne aromataasi inhibiitoritega ravi alustamist tuleb kaaluda rutiinset 25-hüdroksüvitamiini D taseme määramist, kuna varase rinnavähiga naistel esineb tihti rasket puudulikkust. D-vitamiini puudulikkusega naised peaksid saama lisaks D-vitamiini.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro tõendid on näidanud, et ravim metaboliseerub tsütokroom P450 CYP3A4 ja aldoketoreduktaaside vahendusel (vt lõik 5.2) ning ei inhibeerigi ühtegi peamist CYP isoensüümi. Kliinilises farmakokineetika uuringus ei avaldanud CYP3A4 spetsiifiline inhibeerimine ketokonasooliga märkimisväärset toimet eksemestaani farmakokineetikale.

Koostoimeuuringus, kus manustati tugevat CYP450 indutseerijat rifampitsiini annuses 600 mg ööpäevas ja eksemestaani ühekordses annuses 25 mg, vähenes eksemestaani AUC 54% ja C_{max} 41%. Et selle koostoime kliinilist tähtsust ei ole hinnatud, võib samaaegne manustamine koos ravimitega, mis teadaolevalt indutseerivad CYP3A4, nagu rifampitsiin, antikonvulsandid (nt fenütoiin ja karbamasepiin) ning *Hypericum perforatum*'it (naistepuna) sisaldavad taimsed ravimid, vähendada eksemestaani efektiivsust.

Eksemestaani tuleb kasutada ettevaatlikult koos ravimitega, mida metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu ja millel on kitsas terapeutiline aken. Kliinilised kogemused eksemestaani samaaegse kasutamise kohta teiste vähivastaste ravimitega puuduvad.

Eksemestaani ei tohi manustada koos östrogeeni sisaldavate ravimitega, sest need kõrvaldavad selle farmakoloogilise toime.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eksemestaani kasutamise kohta raseduse ajal kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Seetõttu on eksemestaani rasedatel naistel vastunäidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas eksemestaani eritub inimese rinnapiima. Eksemestaani ei tohi imetavatele naistele manustada.

Perimenopausis või viljastumisvõimelised naised

Arst peab sobivate rasestumisvastaste meetmete vajalikkusest rääkima rasestumisvõimeliste naistega, sh perimenopausis naiste või nendega, kes on hiljuti jõudnud postmenopausi, kuni nende postmenopausaalne staatus on täielikult kinnitatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi kasutamisel on teatatud uimasusest, unisusest, asteeniast ja pearinglusest. Patsiente tuleb teavitada, et selliste nähtude ilmnemisel võivad olla häiritud nende füüsilised ja/või vaimsed võimed, mis on tarvilikud masinatega töötamisel või autojuhtimisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõigis eksemestaani tavaannusega 25 mg ööpäevas läbi viidud kliinilistes uuringutes oli eksemestaan üldiselt hästi talutav ning kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad.

Patsientidest, kes said varase rinnanäärmevähi tõttu adjuvantravi eksemestaaniga pärast esialgset adjuvantravi tamoksifeeniga, katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 7,4%. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kuumahood (22%), liigesevalu (18%) ja väsimus (16%).

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 2,8% kaugelarenenud rinnanäärmevähiga patsientide üldpopulatsioonist. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid kuumahood (14%) ja iiveldus (12%).

Enamikku kõrvaltoimeid saab pidada östrogeenide puuduse normaalseks farmakoloogiliseks tagajärjeks (nt kuumahood).

Kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
<i>Väga sage</i>	Leukopeenia (**)
<i>Sage</i>	Trombotsütopeenia (**)
<i>Teadmata</i>	Lümfotsüütide arvu vähenemine (**)
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
<i>Väga harv</i>	Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
<i>Sage</i>	Anoreksia
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
<i>Väga sage</i>	Unetus, depressioon
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
<i>Väga sage</i>	Peavalu, pearinglus
<i>Sage</i>	Karpaalkanali sündroom, paresteesia
<i>Harv</i>	Unisus
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	
<i>Väga sage</i>	Kuumahood
<i>Seedetrakti häired:</i>	
<i>Väga sage</i>	Kõhuvalu, iiveldus
<i>Sage</i>	Oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, kõhulahtisus
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	

Väga sage	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse tõus, alkaalse fosfataasi tõus veres
Harv	Hepatiit ^(†) , kolestaatiline hepatiit ^(†) ,
Naha ja nahaaluskoe kahjustused:	
Väga sage	Suurenenud higistamine
Sage	Lööve, alopeetsia, urtikaaria, sügelus
Harv	Äge generaliseerinud eksantematoosne pustuloos ^(†)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:	
Väga sage	Liigesevalu ja lihas-skeleti valu ^(*)
Sage	Osteoporoos, luumurd
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	
Väga sage	Väsimus, valu
Sage	Perifeerne turse, asteenia

(*) Hõlmab: artralgiat ja harvemini jäsemete valu, osteoartriiti, seljavalu, artriiti, müalgiat ja liigesejäikust

(**) Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel on harva teatatud trombotsütopeenias ja leukopeeniast. Lümfotsüütide juhuslikku vähenemist on täheldatud ligikaudu 20%-l patsientidest, kes said eksemestaani, eriti olemasoleva lümfopeniaga patsientidel; siiski ei muutunud nendel patsientidel keskmised lümfotsüütide väärtused aja jooksul oluliselt ning ei täheldatud sellest tulenevat viirusnakkuste esinemissageduse suurenemist. Neid kõrvaltoimeid ei ole täheldatud varases staadiumis rinnanäärmevähi uuringutes ravitud patsientidel.

(†) Esinemissagedus arvatud 3/X reegli kohaselt

Allpool olevas tabelis on näidatud eelnevalt täpsustatud kõrvaltoimete ja haiguste esinemissagedus (vaatamata tekkepõhjusele), millest teatati varases staadiumis rinnanäärmevähi uuringus (*Intergroup Exemestane Study*, IES) osalenud patsientidel ravi ajal uuringuravimiga ja kuni 30 päeva pärast uuringu lõppemist.

Kõrvaltoimed ja haigused	Eksemestaan (N = 2249)	Tamoksifeen (N = 2279)
Kuumahood	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Väsimus	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Peavalu	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Unetus	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Suurenenud higistamine	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Günekoloogilised	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Pearinglus	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Iiveldus	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporoos	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Vaginaalne verejooks	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Teised primaarsed vähid	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Oksendamine	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Nägemishäired	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Trombemboolia	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporootiline luumurd	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Müokardiinfarkt	13 (0,6%)	4 (0,2%)

IES-uuringus oli isheemiliste kardiaalsete sündmuste esinemissagedus eksemestaani ja tamoksifeeni raviharudes vastavalt 4,5% versus 4,2%. Mitte ühegi individuaalse kardiovaskulaarse sündmuse, sealhulgas hüpertensiooni (9,9% versus 8,4%), müokardiinfarkti (0,6% versus 0,2%) ja südamepuudulikkuse (1,1% versus 0,7%) osas ei täheldatud olulisi erinevusi.

IES-uuringus seostati eksemestaani suurem hüperkolesteroleemia esinemissagedus kui tamoksifeeniga (3,7% vs. 2,1%).

Eraldiseisvas topeltpimedas randomiseeritud uuringus väikese riskiga varase rinnanäärmevähiga postmenopausaalsetel naistel, keda raviti 24 kuu jooksul eksemestaani (N=73) või platseeboga (N=73), seostati eksemestaani plasma HDL-kolesterooli taseme keskmise vähenemisega ligikaudu 7...9% *versus* 1% suurenemine platseebo korral. Samuti esines eksemestaani grupis 5...6% apolipoproteiin A1 taseme vähenemine *versus* 0...2% platseebo korral. Toime teistele analüüsitud lipiidide parameetritele (üldkolesterool, LDL-kolesterool, triglütseriidid, apolipoproteiin-B ja lipoproteiin-a) oli kahes ravigrupis väga sarnane. Nende tulemuste kliiniline tähtsus on ebaselge.

IES-uuringus täheldati eksemestaani harus suuremat maohaavandite esinemissagedust kui tamoksifeeni harus (0,7% *versus* <0,1%). Enamik patsientidest, kellel eksemestaani grupis täheldati maohaavandit, said kaasuvat ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ja/või neil oli anamneesis haavandtõbi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Eksemestaani on läbi viidud kliinilised uuringud, mille käigus manustati tervetele naissoost vabatahtlikele ravimit ühekordses annuses kuni 800 mg ning kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausaalsetele naistele kuni 600 mg päevas; need annused olid hästi talutavad. Eksemestaani ühekordne annus, mille korral võivad tekkida eluohtlikud sümptomid, ei ole teada. Rottidel ja koertel täheldati letaalsust pärast ühekordseid suukaudseid annuseid, mis võrdusid vastavalt 2000- ja 4000-kordse inimestele soovitatava annusega mg/m² alusel. Spetsiifilist antidooti üleannustamisel ei ole ning ravi peab olema sümptomaatiline. Näidustatud on üldine toetav ravi, sealhulgas eluliste funktsioonide sage jälgimine ja patsiendi hoolikas jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: steroidse aromataasi inhibiitorid; kasvajavastased ained;
ATC-kood: L02BG06

Toimemehhanism

Eksemestaani on pöördumatu toimega steroidne aromataasi inhibiitor, mis oma struktuurilt sarnaneb loodusliku substraadi androsteendiooniga. Postmenopausaalsetel naistel toodetakse östrogeene peamiselt perifeersetes kudedes ensüüm aromataasi osalusel androgeenide muutmise teel östrogeenideks. Östrogeenide kõrvaldamine organismist aromataasi inhibeerimise teel on efektiivne ja selektiivne ravimeetod hormoonsõltuva rinnanäärmevähiga puhul menopausijärgsetel naistel.

Postmenopausaalsetel naistel vähendas eksemestaani suukaudne manustamine alates annusest 5 mg märkimisväärselt östrogeenide kontsentratsiooni seerumis, maksimaalne supressioon (>90%) saabus annusega 10...25 mg. Postmenopausaalsetel rinnanäärmevähiga patsientidel, keda raviti ööpäevase annusega 25 mg, vähenes aromaatumise määr kogu organismis 98% võrra.

Eksemestaani ei avalda progestageenset ega östrogeenset toimet. Peamiselt suurte annuste kasutamisel on täheldatud nõrka androgeenset toimet, mida tingib ilmselt 17-hüdroderivaat. Uuringutes, kus manustati ravimit ööpäevas mitme annusena, ei tuvastatud eksemestaani märkimisväärset toimet kortisooli või aldosterooni biosünteesile neerupealistes määratuna nii enne kui pärast adrenokortikotropse hormooni (AKTH) manustamist, mis näitab seega selektiivsust steroidide

sünteesiprotsessis osalevate teiste ensüümide suhtes.

Seetõttu ei ole vajalik asendusravi glükokortikoidide või mineralokortikoididega. On täheldatud annusest sõltumatut LH ja FSH taseme vähest tõusu seerumis isegi väikeste annuste korral: siiski arvatakse, et see efekt on omane farmakoloogilisele klassile ning tõenäoliselt tagasiside tulemus hüpofüsaarsel tasemel östrogeenide taseme languse tõttu, mis stimuleerib gonadotropiinide sekretsiooni hüpofüüsis ka menopausijärgsetel naistel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvantravi

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus (IES), mis viidi läbi 4724-l östrogeenretseptor-positiivse või teadmata östrogeenretseptor-staatusega esmase rinnanäärmevähiga postmenopausis patsientidel, kes olid 2...3 aasta vältel pärast tamoksifeeni adjuvantravi alustamist olnud haigusvabad, manustati 2...3 aasta vältel randomiseeritult kas eksemestaani (25 mg ööpäevas) või tamoksifeeni (20 või 30 mg ööpäevas), et lõpetada täielik 5-aastane hormoonravi kuur.

IES-i keskmiselt 52 kuud kestnud jälgimine

Pärast keskmiselt 30-kuulist raviperioodi ja keskmiselt 52-kuulist jälgimisperioodi selgus tulemustest, et 2...3-aastasele adjuvantsele tamoksifeenravile järgnenud jätkuravi eksemestaaniga seostus haigusvaba elulemuse (HVE) kliiniliselt ja statistiliselt olulise paranemisega võrreldes tamoksifeenravi jätkamisega. Analüüs näitas, et uuringuperioodi vältel vähendas eksemestaani tamoksifeeniga võrreldes rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeriski 24% võrra (riski määr 0,76; $p=0,00015$). Eksemestaani soodne toime HVE osas võrreldes tamoksifeeniga avaldus sõltumata lümfisõlmede haaratusest või varasemalt saadud keemiaravist.

Eksemestaani vähendas oluliselt ka kontralateraalne rinnanäärmevähi tekkeriski (riski määr 0,57; $p=0,04158$).

Kogu uuringu populatsioonis täheldati eksemestaani korral (222 surmajuhtu) suunda üldise elulemuse paranemiseks võrreldes tamoksifeeniga (262 surmajuhtu), kusjuures riskimäär oli 0,85 (logaritmiline astaktest: $p=0,07362$), mis tähendab 15%-list surma riski vähenemist eksemestaani kasuks. Pärast tulemuste kohandamist eeldefineeritud prognostiliste tegurite (st ER staatus, lümfisõlmede staatus, varasem keemiaravi, HAR kasutamine ja ravi bisfosfonaatidega) suhtes täheldati eksemestaani korral tamoksifeeniga võrreldes statistiliselt olulist 23%-list surma riski vähenemist (üldise elulemuse riski määr 0,77; Waldi hii-ruut test: $p=0,0069$).

52 kuu peamised efektiivsuse tulemused kõikidel patsientidel (ravikavatsusega populatsioonis) ja östrogeenretseptor-positiivsetel patsientidel:

Lõpp-punkt Populatsioon	Eksemestaani Juhte/N (%)	Tamoksifeeni Juhte/N (%)	Riski määr (95% CI)	p-väärtus*
Haigusvaba elulemus^a				
Kõik patsiendid	354/2352 (15,1%)	453/2372 (19,1%)	0,76 (0,67...0,88)	0,00015
ER+ patsiendid	289/2023 (14,3%)	370/2021 (18,3%)	0,75 (0,65...0,88)	0,00030
Kontralateraalne rinnanäärmevähi				
Kõik patsiendid	20/2352 (0,9%)	35/2372 (1,5%)	0,57 (0,33...0,99)	0,04158
ER+ patsiendid	18/2023 (0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30...0,95)	0,03048
Rinnanäärmevähivaba elulemus^b				
Kõik patsiendid	289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7%)	0,76 (0,65...0,89)	0,00041
ER+ patsiendid	232/2023 (11,5%)	305/2021 (15,1%)	0,73 (0,62...0,87)	0,00038
Hilisretsidiivivaba elulemus^c				
Kõik patsiendid	248/2352 (10,5%)	297/2372 (12,5%)	0,83 (0,70...0,98)	0,02621
ER+ patsiendid	194/2023 (9,6%)	242/2021 (12,0%)	0,78 (0,65...0,95)	0,01123
Üldine elulemus^d				
Kõik patsiendid	222/2352 (9,4%)	262/2372 (11,0%)	0,85 (0,71...1,02)	0,07362

ER+ patsiendid	178/2023 (8,8%)	211/2021 (10,4%)	0,84 (0,68...1,02)	0,07569
----------------	-----------------	------------------	--------------------	---------

* Logaritmiline astaktest: ER+ patsiendid = östrogeenireseptor-positiivsed patsiendid;

^aHaigusvaba elulemus defineeriti kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordne esinemine, kontralateraalne rinnanäärmevähk või surm ükskõik mis põhjusel.

^bRinnanäärmevähivaba elulemus defineeriti kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordne esinemine, kontralateraalne rinnanäärmevähk või surm rinnanäärmevähi tõttu.

^cHilisretsidiividevaba elulemus defineeriti kui kaugmetastaaside esmakordne esinemine või surm rinnanäärmevähi tõttu.

^dÜldine elulemus defineeriti kui surm ükskõik mis põhjusel.

Täiendavas analüüsis, mis viidi läbi positiivse või teadmata östrogeenireseptorite staatusega patsientide alampopulatsioonis, oli kohandamata üldine elulemuse riskimäär 0,83 (logaritmiline astaktest: $p = 0,04250$), mis tähistab kliiniliselt ja statistiliselt olulist 17%-list surma riski vähenemist.

IES luustiku alamuuringu tulemused näitasid, et naistel, keda raviti eksemestaania pärast 2- või 3-aastast tamoksifeenravi, täheldati mõõdukas luu mineraalse tiheduse vähenemist. Uuringus tervikuna oli 30-kuulise raviperioodi vältel raviga seotud luumurdude esinemissagedus suurem eksemestaania ravitud patsientidel võrreldes tamoksifeeniga (vastavalt 4,5% ja 3,3%; $p=0,038$).

IES endomeetriumi alamuuringu tulemused näitasid, et pärast 2-aastast ravi täheldati eksemestaania ravitud patsientidel keskmiselt 33%-list endomeetriumi paksuse vähenemist, samas kui tamoksifeeniga ravitud patsientidel märkimisväärseid muutusi ei leitud. Ravi alguses esinenud endomeetriumi paksenemine normaliseerus (st vähenes <5 mm-ni) 54%-l eksemestaania ravitud patsientidest.

IES-i keskmiselt 87 kuud kestnud jälgimine

Ligikaudu 30 kuu pikkuse mediaanväärtusega ravi ja 87 kuu pikkuse mediaanväärtusega jälgimisperioodi järel täheldati eksemestaania kasutamisel pärast 2- kuni 3-aastast ravi tamoksifeeniga haigusvaba elulemuse (DFS) kliinilist ja statistiliselt olulist paranemist võrreldes tamoksifeenravi jätkamisega. Tulemused näitasid, et uuringuperioodi vältel vähendas eksemestaania võrreldes tamoksifeeniga märkimisväärselt rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeriski 16% võrra (riskide suhe 0,84; $p=0,002$).

Üldiselt eksemestaania soodne toime haigusvaba elulemuse osas võrreldes tamoksifeeniga ei sõltunud lümfisõlmede haaratusest ega varem saadud keemia- või hormoonravist. Statistiliselt oluline erinevus ei olnud püsiv vähestes väikese valimi suurusega alamrühmades. Nii näiteks täheldati trendi eksemestaania paremuse suunas patsientidel, kellel oli tegemist enam kui 9 kasvaja haaratud lümfisõlme, või patsientidel, kes olid varem saanud CMF-keemiaravi (tsüklofosfamid, metotreksaat ja 5-fluorouratsiil). Patsientidel, kelle lümfisõlmede haaratuse staatus ei olnud teada, kes olid saanud muud keemiaravi või kelle varasem hormoonravi ei olnud teada või kes ei olnud hormoonravi saanud, täheldati statistiliselt mitteolulist trendi tamoksifeeni paremuse suunas.

Lisaks pikendas eksemestaania märkimisväärselt ka rinnanäärmevähivaba elulemust (riskide suhe 0,82; $p=0,00263$) ja hilisretsidiivideta elulemust (riskide suhe 0,85; $p=0,02425$).

Eksemestaania vähendas ka kontralateraalselt rinnanäärmevähi riski, kuigi toime ei olnud jälgitud uuringuperioodi vältel enam statistiliselt oluline (riskide suhe 0,74; $p=0,12983$). Kogu uuringupopulatsioonis täheldati eksemestaania korral trendi üldise elulemuse paranemise suunas (373 surmajuhtu) võrreldes tamoksifeeniga (420 surmajuhtu), kusjuures vastav riskide suhe oli 0,89 (logaritmiliste järkude test: $p=0,08972$), mis tähendab surma riski 11%-list vähenemist eksemestaania korral. Tulemuste kohandamisel eelnevalt määratletud prognostiliste tegurite suhtes (st östrogeenireseptorite staatus, lümfisõlmede staatus, varasem keemiaravi, hormoonasendusravi ja bisfosfonaatide kasutamine) täheldati uuringu kogupopulatsioonis eksemestaania korral tamoksifeeniga võrreldes surma riski statistiliselt olulist 18%-list vähenemist (üldise elulemuse riskide suhe 0,82; Waldi hii-ruut-test: $p=0,0082$).

Täiendavas analüüsis, mis viidi läbi positiivse või teadmata östrogeenireseptorite staatusega patsientide alampopulatsioonis, oli kohandamata üldine elulemuse riskimäär 0,86 (logaritmiliste

järkude test: $p=0,04262$), mis tähendab kliiniliselt ja statistiliselt olulist 14%-list surma riski vähenemist.

Luu alamuuringu tulemused näitavad, et 2- kuni 3-aastane ravi eksemestaani järel pärast 3- või 2-aastast ravi tamoksifeeniga suurendas ravi ajal luukoe vähenemist [keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algtaseme luu mineraalse tihedusega pärast 36-kuulist ravi: $-3,37$ (lülisammas) ja $-2,96$ (kogu puus) eksemestaani korral ning $-1,29$ (lülisammas) ja $-2,02$ (kogu puus) tamoksifeeni korral]. Samas olid erinevused luu mineraalse tiheduse muutuses võrreldes algtasemega 24. kuu lõpuks mõlemas ravirühmas minimaalsed ja tamoksifeenirühmas oli kõigis uuritud kohtades lõplik luu mineraalse tiheduse vähenemine pisut suurem [eksemestaanirühmas luu mineraalse tiheduse muutuse protsent võrreldes algtasemega 24. kuu lõpuks keskmiselt $-2,17$ (lülisammas), $-3,06$ (kogu puus) ja tamoksifeenirühmas $-3,44$ (lülisammas), $-4,15$ (kogu puus)].

Kõikide luumurdude esinemissagedus, millest teatati uuringu ajal ja järelkontrolli perioodil, oli eksemestaanirühmas oluliselt suurem kui tamoksifeenirühmas (169 ehk 7,3% versus 122 ehk 5,2%; $p=0,004$), samas ei leitud erinevust nende luumurdude arvu osas, millest teatati kui osteoporoosilistest luumurdudest.

IES-i 119 kuud kestnud lõplik jälgimine

30-kuulise mediaankestusega ravi ja 119-kuulise mediaankestusega jälgimisperioodi järel täheldati eksemestaani kasutamisel pärast 2...3-aastast adjuvantravi tamoksifeeniga haigusvaba elulemuse kliinilist ja statistiliselt olulist paranemist võrreldes tamoksifeenravi jätkamisega. Tulemused näitasid, et uuringuperioodi vältel vähendas eksemestaan rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeriski 14% võrra tamoksifeeniga võrreldes (riskide suhe 0,86; $p=0,00393$). Eksemestaani soodne toime haigusvaba elulemuse osas võrreldes tamoksifeeniga ei sõltunud lümfisõlmede haaratusest ega eelnevast keemiaravist.

Lisaks pikendas eksemestaan oluliselt rinnanäärmevähivaba elulemust (riskide suhe 0,83; $p<0,00152$) ja hilisretsidiivideta elulemust (riskide suhe 0,86; $p=0,02213$). Eksemestaan vähendas ka kontralateraalse rinnanäärmevähi riski, kuigi toime ei olnud enam statistiliselt oluline (riskide suhe 0,75; $p=0,10707$).

Kogu uuringupopulatsioonis ei erinenud üldine elulemus kahe rühma vahel statistiliselt: eksemestaani rühmas oli 467 surmajuhtu (19,9%) ja tamoksifeeni rühmas 510 surmajuhtu (21,5%) (riskide suhe 0,91; $p=0,15737$; korduvtestimise suhtes kohandamata). Positiivse või teadmata östrogenretseptorite staatusega patsientide alarühmas oli kohandamata üldise elulemuse riski suhe 0,89 (logaritmiline astaktest: $p=0,07881$) eksemestaani rühmas võrreldes tamoksifeeni rühmaga.

Kogu uuringupopulatsioonis täheldati pärast tulemuste kohandamist eeldefineeritud prognostiliste tegurite suhtes (s.t. östrogenretseptorite staatus, lümfisõlmede haaratus, eelnev keemiaravi, hormoonasendusravi kasutamine, ravi bisfosfonaatidega) eksemestaani rühmas statistiliselt olulist 14%-list surma riski vähenemist tamoksifeeniga võrreldes (üldise elulemuse riskide suhe 0,86; Waldi hii-ruut-test: $p=0,0257$).

Eksemestaanravi saanud patsientidel täheldati tamoksifeeni monoterapiat saanud patsientidega võrreldes muude (rinnanääret mittehaaravate) primaarsete kasvaja madalamat esinemissagedust (9,9% vs. 12,4%).

Põhiuuringus, kus kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaankestus oli 119 kuud (0...163,94) ja eksemestaanravi mediaankestus 30 kuud (0...40,41), teatati luumurdude esinemisest 169 (7,3%) eksemestaani rühma patsiendil võrreldes 122 (5,2%) tamoksifeeni rühma patsiendiga ($p=0,004$).

IES-uuringus varajase rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel saadud efektiivsuse tulemused (ITT)

	Juhtude arv		Riskide suhe	
	Eksemestaan	Tamoksifeen	Riskide suhe	p-väärtus

30-kuulise raviperioodi mediaan ja 34,5-kuulise jälgimisperioodi mediaan				
Haigusvaba elulemus ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58...0,82)	0,00003
Rinnanäärmevähivaba elulemus ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54...0,79)	<0,00001
Kontralateraalne rinnanäärmevähk	8	25	0,32 (95% CI: 0,15...0,72)	0,00340
Hilisretsidiivideta elulemus ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56...0,86)	0,00083
Üldine elulemus ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67...1,10)	0,22962
30-kuulise raviperioodi mediaan ja 52-kuulise jälgimisperioodi mediaan				
Haigusvaba elulemus ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67...0,88)	0,00015
Rinnanäärmevähivaba elulemus ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65...0,89)	0,00041
Kontralateraalne rinnanäärmevähk	20	35	0,57 (95% CI: 0,33...0,99)	0,04158
Hilisretsidiivideta elulemus ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70...0,98)	0,02621
Üldine elulemus ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71...1,02)	0,07362
30-kuulise raviperioodi mediaan ja 87-kuulise jälgimisperioodi mediaan				
Haigusvaba elulemus ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75...0,94)	0,002
Rinnanäärmevähivaba elulemus ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72...0,94)	0,00263
Kontralateraalne rinnanäärmevähk	43	58	0,74 (95% CI: 0,50...1,10)	0,12983
Hilisretsidiivideta elulemus ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74...0,98)	0,02425
Üldine elulemus ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77...1,02)	0,08972
30-kuulise raviperioodi mediaan ja 119-kuulise jälgimisperioodi mediaan				
Haigusvaba elulemus ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77...0,95)	0,00393
Rinnanäärmevähivaba elulemus ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74...0,93)	0,00152
Kontralateraalne rinnanäärmevähk	57	75	0,75 (95% CI: 0,53...1,06)	0,10707
Hilisretsidiivideta elulemus ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75...0,98)	0,02213
Üldine elulemus ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81...1,04)	0,15737
CI (<i>confidence interval</i>) = usaldusintervall; IES (<i>Intergroup Exemestane Study</i>) = rühmadevaheline eksemestaani uuring; ITT (<i>intention-to-treat</i>) = ravikavatsuslik.				
a. Haigusvaba elulemus defineeriti kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordne esinemine, kontralateraalne rinnanäärmevähk või surm mis tahes põhjusel.				
b. Rinnanäärmevähivaba elulemus defineeriti kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordne esinemine, kontralateraalne rinnanäärmevähk või surm rinnanäärmevähi tõttu.				
c. Hilisretsidiivideta elulemus defineeriti kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordne esinemine või surm rinnanäärmevähi tõttu.				
d. Üldine elulemus defineeriti kui surm mis tahes põhjusel.				

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi ravi

Randomiseeritud eelretsenseeritud kontrollitud kliinilises uuringus, mille käigus manustati eksemestaani ööpäevases annuses 25 mg, näidati elulemuse, progresseerumiseks kuluva aja (*time to progression*, TTP) ja ravi ebaõnnestumiseni kuluva aja (*time to treatment failure*, TTF) statistiliselt olulist pikenemist võrreldes standardse megestroolsetaadil põhineva hormoonraviga postmenopausaalsetel patsientidel, kellel esines kaugelearenenud rinnanäärmevähk, mis oli progresseerunud adjuvantravina, või kaugelearenenud haiguse esimese rea ravina kasutatava tamoksifeenravi järel või ajal.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eksemestaani suukaudse manustamise järgselt imendub eksemestaan kiiresti. Seedetraktis imenduva annuse osa on suur. Absoluutne biosaadavus inimestel ei ole teada, kuigi see arvatakse olevat piiratud intensiivse metaboliseerumisega esimesel maksapassaažil. Rottidel ja koertel andis samasugune efekt absoluutse biosaadavuse 5%. Pärast ühekordse 25 mg annuse manustamist saavutatakse maksimaalne plasmataase 18 ng/ml 2 tunni pärast. Samaaegne manustamine toiduga suurendab biosaadavust 40% võrra.

Jaotumine

Eksemestaani jaotusruumala, mis ei ole korrigeeritud suukaudse biosaadavuse puhul, on ligikaudu 20 000 l. Kineetika on lineaarne ja lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 24 h. Seandumine plasmavalkudega on 90% ja on kontsentratsioonist sõltumatu. Eksemestaan ja selle metaboliidid ei seondu vere punalibledega.

Eksemestaan ei kuhju pärast korduvat annustamist ettearvamatul viisil.

Eritumine

Eksemestaan metaboliseeritakse 6. positsioonis paikneva metüleenrühma oksüdeerimisega CYP3A4 isoensüümi vahendusel ja/või 17-ketorühma redutseerimisega aldoketoreduktaasi vahendusel, millele järgneb konjugeerimine. Eksemestaani kliirens on ligikaudu 500 l/h, mis ei ole korrigeeritud suukaudse biosaadavuse puhul.

Metaboliidid on inaktiivsed või inhibeerivad aromataasi vähemal määral kui põhiühend.

Muutumatul kujul eritub uriini 1% annusest. Uriinis ja väljaheites elimineeriti ¹⁴C-märgistatud eksemestaani võrdsed annused (40%) nädala jooksul.

Patsientide erigrupid

Vanus

Eksemestaani süsteemse toime ja isikute vanuse vahel ei ole olulist korrelatsiooni leitud.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) patsientidel oli eksemestaani süsteemse toime 2 korda tugevam võrreldes tervete vabatahtlikega.

Eksemestaani ohutusprofiili tõttu ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

Maksakahjustus

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on eksemestaani toime 2...3 korda tugevam võrreldes tervete vabatahtlikega. Eksemestaani ohutusprofiili tõttu ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised uuringud

Korduva manustamise toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel saadud tulemused olid üldiselt seotud eksemestaani farmakoloogilise toimega nagu toimed reproduktiivorganitele ja nende manustele. Teisi toksikoloogilisi toimeid (maksale, neerudele või kesknärvisüsteemile) täheldati vaid annustes, mis ületavad piisavalt inimesel kasutatavat maksimaalset annust, olles kliinilises kasutuses väikese tähtsusega.

Mutageensus

Bakterite (Ames'i test), Hiina hamstri V79 rakkude, roti hepatotsüütide või hiire rakkude pisituumade testis ei olnud eksemestaan genotoksiline. Kuigi *in vitro* avaldas eksemestaan lümfotsüütidele klastogeenset toimet, ei olnud see klastogeenne kahes *in vivo* uuringus.

Reproduktsioonitoksilisus

Eksemestaan oli embrüotoksiline rottidel ja küülikutel süsteemse eksponeerituse tasemetel, mis olid sarnased nendega, mis saadi inimestel annusega 25 mg päevas. Teratogeensuse kohta tõendeid ei olnud.

Kartsinogeensus

Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus emastel rottidel ei täheldatud raviga seotud kasvajaid. Isastel rottidel lõpetati uuring 92. nädalal kroonilisest nefropaatiast põhjustatud varajase surma tõttu. Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus hiirtel täheldati mõlemal sool keskmiste ja suurte annuste puhul (150 ja 450 mg/kg/ööpäevas) maksakasvaja esinemuse suurenemist. See leid arvatakse olevat seotud maksa mikrosomaalsete ensüümide indutseerimisega; toime, mida täheldatakse hiirtel, kuid mitte kliinilistes uuringutes. Suure annuse puhul (450 mg/kg/ööpäevas) täheldati isastel hiirtel ka neerutorukeste adenoomide esinemuse suurenemist. See muutus arvatakse olevat liigi- ja soospetsiifiline ning see esines annuse puhul, mis annab 63 korda suurema süsteemse toime, kui inimesel kasutatav terapeutiline annus. Ühtegi nendest täheldatud toimetest ei loeta kliiniliselt oluliseks patsientide ravimisel eksemestaaniga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Krospovidoon (tüüp A)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Hüpromelloos E5
Polüsorbaat 80
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Polümeerikate:

Hüpromelloos 6cp (E464)
Makrogool (400)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Escepran'i tabletid on pakitud valgesse läbipaistmatusse PVC/PVdC-Alu blistrisse.

Pakendi suurus: 15, 20, 30, 90, 100 ja 120 tabletti blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

687010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.05.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.09.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2019