

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exemestane Teva 25 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg eksemestaani.

INN *Exemestanum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kuni valkjass ümmargune kumer 6 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on „25” ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Exemestane Teva 25 mg soovitatav annus on üks tablett (25 mg) üks kord ööpäevas, mis manustatakse suukaudselt, eelistatult pärast sööki.

Varases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb jätkata ravi Exemestane Teva 25 mg'ga kuni viieaastase kombineeritud järjestikuse adjuvantse hormonaalse ravi (tamoksifeen ja seejärel Exemestane Teva 25 mg) lõpetamiseni või kasvaja retsidiveerumise korral varem.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb jätkata ravi Exemestane Teva 25 mg'ga, kuni kasvaja progresseerumine on ilmne.

Maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

Suukaudne

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Menopausieelses eas naised.
- Rasedad või last rinnaga toitvad naised.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Exemestane Teva 25 mg ei tohi manustada menopausieelse endokriinse staatuses naistele. Kliinilise sobivuse korral tuleb seetõttu kinnitada menopausijärgset staatust LH, FSH ja östradioli tasemetega määramisega.

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel peab Exemestane Teva 25 mg kasutama ettevaatusega.

Exemestane Teva 25 mg on tugeva östrogeeni taset alandava toimega ravim ning pärast selle manustamist on täheldatud luu mineraalse tiheduse (LMT) vähenemist ja luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõik 5.1). Exemestane Teva 25 mg'ga adjuvantravi alustamisel tuleb osteoporoosiga naistel või osteoporoosi tekkeriskiga naistel määrata ravieelne luu mineraalne tihedus vastavalt kehtivatele kliinilistele juhenditele ja tavadele. Kaugelearenenud haigusega patsientidel tuleb luu mineraalset tihedust määrata vastavalt patsiendi individuaalsele seisundile. Kuigi puuduvad piisavad andmed, et näidata ravi toimet Exemestane Teva 25 mg poolt põhjustatud luu mineraalse tiheduse vähenemisele, tuleb eksemestaani-ravi saavaid patsiente hoolikalt jälgida ning riskipatsientidel tuleb alustada osteoporoosi profülaktikat või ravi.

Enne ravi alustamist aromataasi inhibiitoriga tuleb kaaluda 25-hüdroksü D-vitamiini taseme rutiinset määramist, kuna varases staadiumis rinnanäärmevähiga naiste seas on selle vitamiini raskekujuline defitsiit väga levinud. D-vitamiini defitsiidiga naised peavad lisaks võtma D-vitamiini preparaate.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro on tõestatud, et ravim metaboliseerub tsütokroom P450 (CYP) 3A4 ja aldoketoreduktaaside vahendusel (vt lõik 5.2) ning ei inhibeerigi peamist CYP isoensüümi. Ühes kliinilises farmakokineetika uuringus ei avaldanud CYP3A4 spetsiifiline inhibeerimine ketokonasooliga märkimisväärset toimet eksemestaani farmakokineetikale.

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

Exemestane Teva 25 mg tuleb kasutada ettevaatusega koos ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu ja millel on kitsas terapeutiline vahemik. Eksemestaani ja teiste vähivastaste ravimite samaaegse kasutamise suhtes puudub kliiniline kogemus.

Exemestane Teva 25 mg ei tohi manustada koos östrogeeni sisaldavate ravimitega, sest need annuleerivad selle ravimi farmakoloogilise toime.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed eksemestaani kasutamise kohta raseduse ajal. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Seetõttu on Exemestane Teva 25 mg raseduse ajal vastunäidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas eksemestaan eritub rinnapiima. Exemestane Teva 25 mg ei tohi manustada imetavatele naistele.

Perimenopausaalses eas või viljastumisvõimelised naised

Arst peab arutama vajaduse üle adekvaatse rasestumisvastase vahendi järele naistel, kellel on võimalus rasestuda, sh naised, kes on perimenopausaalses eas või kes on hiljuti jõudnud menopausi, kuni nende menopausijärgne 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 vajalikud masinatega töötamisel või autojuhtimisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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 kõrvaltoimeteks olid kuumahood (22%), liigesevalu (18%) ja väsimus (16%).

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul teatatud kõrvaltoimed on alljärgnevalt loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage:	Leukopeenia (**)
Sage:	Trombotsütopeenia (**)
Teadmata:	Lümfotsüütide arvu vähenemine (**)

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus
------------	---------------

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage:	Isutus
-------	--------

Psühhiaatrilised häired

Väga sage:	Depressioon, unetus
------------	---------------------

Närvisüsteemi häired

Väga sage:	Peavalu, pearinglus
------------	---------------------

Sage: Karpaalkanali sündroom, paresteesia
Harv: Somnolentsus

Vaskulaarsed häired

Väga sage: Kuumahood

Seedetrakti häired

Väga sage: Kõhuvalu, iiveldus
Sage: Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, düspepsia

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: Maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiinisalduse suurenemine veres, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres
Harv: Hepatiit ^(†), kolestaatiline hepatiit ^(†),

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: Suurenenud higistamine
Sage: Alopeetsia, lööve, urtikaaria, kihelus
Harv: Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos ^(†)

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: Lihaskoe ja liigesevalu ^(*)
Sage: Luumurd, osteoporoos

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Valu, väsimus
Sage: Perifeersed tursed, astenia

(*) Sealhulgas: artralgia ja harvem valu jäsemetes, osteoartriit, seljavalu, artriit, müalgia ja liigese jäikus.

(**) Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel teatati harva trombotsütopeeniast ja leukopeeniast. Lümfotsüütide juhuslikku vähenemist on täheldatud ligikaudu 20% patsientidest, kes said eksemestaani, eriti olemasoleva lümfopeeniaga patsientidel; siiski ei muutunud keskmised lümfootsüütide väärtused nendel patsientidel aja jooksul oluliselt ning sellest tulenevat viirusnakkuste esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Neid kõrvaltoimeid ei ole täheldatud varase rinnanäärmevähi uuringutes ravitud patsientidel.

^(†) Esinemissageduse arvutamisel lähtuti reeglist 3/X

Kliinilistest uuringutest saadud kõrvaltoimed

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

Kõrvaltoimed ja haigused	Eksemestaani (N = 2249)	Tamoksifeeni (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 vaevused	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Peeringlus	224 (10,0%)	200 (8,8%)

Iiveldus	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporoos	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Tupeverejooks	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 tüsistuste esinemissagedus eksemestaani ja tamoksifeeni raviharudes vastavalt 4,5% *versus* 4,2%. Individuaalsete kardiovaskulaarsete tüsistuste, sh hüpertensiooni (9,9% *versus* 8,4%), müokardiinfarkti (0,6% *versus* 0,2%) ja südamepuudulikkuse (1,1% *versus* 0,7%) osas olulisi erinevusi ei täheldatud.

IES uuringus seostus eksemestaaniga suurem hüperkolesteroleemia esinemissagedus kui tamoksifeeniga (3,7% *vs* 2,1%).

Eraldi topeltpimedas randomiseeritud uuringus väikese riskiga varase rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas naistel, kes said 24 kuu jooksul ravi eksemestaani (N=73) või platseeboga (N=73), seostus eksemestaaniga HDL-kolesterooli taseme keskmine vähenemine plasmas 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 uuritud lipiidide parameetritele (üldkolesterool, LDL-kolesterool, triglütseriidid, apolipoproteiin B ja lipoproteiin a) oli kahes ravigrupis väga sarnane. Nende tulemuste kliiniline olulisus on ebaselge.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Eksemestaaniga on läbi viidud kliinilised uuringud, mille käigus manustati tervetele naissoost vabatahtlikele ravimit ühekordses annuses kuni 800 mg ning kaugelearenenud rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas naistele kuni 600 mg ööpäevas; need annused olid hästi talutavad. Teadmata on eksemestaani ühekordne annus, mis põhjustaks eluohtlikke sümptomeid. Rottidel ja koertel täheldati letaalsust pärast selliste annuste ühekordset suukaudset manustamist, 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, kaasa arvatud eluliste funktsioonide sage kontrollimine ja patsiendi hoolikas jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aromataasi inhibiitorid.
ATC-kood: L02BG06

Toimemehhanism

Eksemestaan on pöördumatu toimega steroidne aromataasi inhibiitor, mis oma struktuurilt sarnaneb looduslikule substraadile androsteendioonile. Menopausijärgses eas naistel produtseeritakse östrogeene peamiselt perifeersetes kudedes ensüüm aromataasi osalusel androgeenide muutumise teel östrogeenideks. Östrogeenide kõrvaldamine organismist aromataasi inhibeerimise teel on tõhus ja selektiivne ravimeetod hormoonsõltuva rinnanäärmevähi puhul menopausijärgses eas naistel. Menopausijärgses eas naistel vähendas eksemestaan suukaudne manustamine alates annusest 5 mg märkimisväärselt östrogeenide kontsentratsiooni seerumis, maksimaalne supressioon (>90%) saabus annusega 10...25 mg. Menopausijärgses eas rinnanäärmevähiga patsientidel, keda raviti ööpäevase annusega 25 mg, vähenes aromaatumise määr kogu organismis 98% võrra.

Eksemestaan 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 eksemestaanil märkimisväärselt kortisooli või aldosterooni biosünteesile neerupealistes, määratuna nii enne kui pärast adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) manustamist, mis näitab seega selle selektiivsust steroidide sünteesiprotsessis osalevate teiste ensüümide suhtes.

Seetõttu ei ole vajalik asendusravi glükokortikoidide või mineralokortikoididega. On täheldatud annusest sõltumatut LH ja FSH taseme vähest suurenemist 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 menopausijärgses eas 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 patsiendil, kes olid 2...3 aasta jooksul pärast tamoksifeeni adjuvantravi alustamist olnud haigusvabad, manustati 3...2 aasta jooksul randomiseeritult kas eksemestaan (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 eksemestaan tamoksifeeniga võrreldes riski rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeks 24% võrra (riski määr 0,76; $p=0,00015$). Eksemestaan soodne toime HVE osas võrreldes tamoksifeeniga avaldus sõltumata lümfisõlmede haaratusest või varasemalt saadud keemiaravist.

Samuti vähendas eksemestaan oluliselt riski kontralateraalse rinnanäärmevähi tekkeks (riski määr 0,57; $p=0,04158$).

Kogu uuringupopulatsioonis täheldati eksemestaaniga korral (222 surmajuhtu) suunda elulemuse paranemiseks võrreldes tamoksifeeniga (262 surmajuhtu), kusjuures riskimäär oli 0,85 (logaritmiline astaktest: $p=0,07362$), mis tähendab 15%-list surma riski vähenemist eksemestaaniga kasuks. Pärast tulemuste kohandamist eeldefineeritud prognostiliste tegurite (st ER staatus, lümfisõlmede staatus, varasem keemiaravi, HAR kasutamine ja ravi bisfosfonaatidega) suhtes täheldati eksemestaaniga 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 (kavatsusega ravida populatsioonis) ja östrogeenireseptor-positiivse rinnanäärmevähiga patsientidel

Tulemusnäitaja populatsioon	Eksemestaan Juhte/N (%)	Tamoksifeen Juhte/N (%)	Riski määr (95% UI)	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 rinnanäärmevähk				
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
Hilisretsidiividevaba 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
Üleüldine 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 = östrogeenretseptor-positiivsed patsiendid.
- a Haigusvaba elulemust defineeritakse paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena, kontralateraalse rinnanäärmevähina või surmana ükskõik mis põhjusel.
- b Rinnanäärmevähivaba elulemust defineeritakse paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena, kontralateraalse rinnanäärmevähina või surmana rinnanäärmevähi tõttu.
- c Hilisretsidiividevaba elulemust defineeritakse paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena või surmana rinnanäärmevähi tõttu.
- d Üleüldist elulemust defineeritakse suremusena ükskõik mis põhjusel.

Täiendavas analüüsis, mis viidi läbi positiivse või teadmata östrogeenretseptorite 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 ravimiga Exemestane Teva 25 mg pärast 2- või 3-aastast ravi tamoksifeeniga, täheldati mõõdukat luu mineraalse tiheduse vähenemist. Uuringus tervikuna oli 30-kuulise raviperioodi vältel raviga seotud luumurdude esinemissagedus suurem eksemestaaniga ravitud patsientidel võrreldes tamoksifeeniga (vastavalt 4,5% ja 3,3%; $p=0,038$).

IES endomeetriumi alamuuringu tulemused näitasid, et pärast 2-aastast ravi täheldati Exemestane Teva 25 mg 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 patsientidest, kes said raviks eksemestaani.

IES-i keskmiselt 87 kuud kestnud jälgimine 30 kuu pikkuse mediaanväärtusega ravi ja 87 kuu pikkuse mediaanväärtusega jälgimisperioodi järel täheldati eksemestaani 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 eksemestaani võrreldes tamoksifeeniga rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeriski 16% võrra (riskide suhe 0,84; $p=0,002$).

Üldiselt eksemestaani 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 eksemestaani paremuse suunas patsientidel, kellel oli tegemist enam kui 9 kasvajaast haaratudlümfisõlmega, või patsientidel, kes olid varem saanud CMF-keemiaravi (tsüklofosfamiid,

metotreksaat ja 5-fluoruratsiil). 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 eksemestaan märkimisväärselt rinnanäärmevähivaba elulemust (riskide suhe 0,82; $p=0,00263$) ja hilisretsidiivideta elulemust (riskide suhe 0,85; $p=0,02425$).

Eksemestaan vähendas ka kontralateraalset rinnanäärmevähi riski, kuigi toime ei olnud jälgitud uuringuperioodi vältel enam statistiliselt oluline (riskide suhe 0,74; $p=0,12983$). Kogu uuringupopulatsioonis täheldati eksemestaani 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 eksemestaani korral. Tulemuste kohandamisel eelnevalt määratletud prognostiliste tegurite suhtes (östrogeenireseptorite staatus, lümfisõlmede staatus, varasem keemiaravi, hormoonasendusravi ja bisfosfonaatide kasutamine) täheldati uuringu kogupopulatsioonis eksemestaani 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 eksemestaaniga 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 $-2,17$ (lülisambas), $-3,06$ (üldine puusas) ja tamoksifeenirühmas $-3,44$ (lülisambas), $-4,15$ (üldine puusas)].

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.

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 menopausijärgses eas 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

Exemestane Teva 25 mg tablettide 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 esmasel maksapassaažil. Rottidel ja koertel andis samasugune efekt absoluutse biosaadavuse 5%. Pärast ühekordse 25 mg annuse manustamist saavutatakse maksimaalne tase plasmas (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. Seonduvus plasmavalkudega on 90% ja ei sõltu kontsentratsioonist. Eksemestaan ja selle metaboliidid ei seondu vere punalibledega.

Korduval annustamisel ei kuhju eksemestaan ettearvamatul viisil.

Biotransformatsioon ja eritumine

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

Metaboliidid on inaktiivsed või inhibeerivad aromataasi vähemal määral kui põhiühend.

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

Patsientide erigrupid

Vanus

Olulist korrelatsiooni Exemestane Teva 25 mg süsteemse toime ja isikute vanuse vahel ei ole leitud.

Neerukahjustus

Eksemestaani süsteemne toime oli raske neerukahjustusega ($CL_{CR} < 30$ ml/min) patsientidel 2 korda tugevam kui tervetel vabatahtlikel.

Eksemestaani ohutuse profiili tõttu ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

Maksakahjustus

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on eksemestaani toime 2...3 korda tugevam kui tervetel vabatahtlikel. Eksemestaani ohutuse profiili 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 toime 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 pisetuumade 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 tasemel, mis sarnanes inimestel annusega 25 mg ööpäevas saavutatule. Teratogeensususe kohta tõendeid ei olnud.

Kartsinogeensus

Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus emastel rottidel ei täheldatud raviga seotud kasvaja. Isastel rottidel lõpetati uuring 92. nädalal varajase surma tõttu kroonilise nefropaatia tagajärjel. Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus hiirtel täheldati mõlemal sool keskmiste ja suurte annuste puhul (150 ja 450 mg/kg ööpäevas) maksakasvajate esinemissageduse suurenemist. See leid arvatakse olevat seotud maksa mikrosoomide ensüümide indutseerimisega, toimega, mida on täheldatud hiirtel, kuid mitte kliinilistes uuringutes. Suure annuse puhul (450 mg/kg ööpäevas) täheldati isastel hiirtel ka neerutorukeste adenoomide esinemissageduse 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 (E421)

Kopovidoon

Krospovidoon

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (sisaldab mikrokristallilist tselluloosi ja kolloidset veevaba ränidioksiidi)

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 400

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PVdC/alumiinium blistrid, milles on:

10, 14, 20, 30, 50x1, 60, 90, 100 (10, 14 või 30 tabletti blistris) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

684310

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.09.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2016