

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exemestane SanoSwiss, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg eksemestaani.

INN. *Exemestanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

0,4 mg glükoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased kaksikkumerad ümmargused (ligikaudu 6 mm) õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud „E9MT“ ja teisele küljele „25“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Varases staadiumis östrogeenretseptor-positiivse invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi postmenopausis naistel pärast 2 kuni 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*

Eksemestaani soovitatav annus on üks õhukese polümeerikattega tablett (25 mg), mis võetakse üks kord ööpäevas, eelistatult pärast sööki.

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

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

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

##### *Lapsed*

Ei ole soovitatav kasutada lastel.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes, menopausieelses eas naised ja rasedad või last rinnaga toitvad naised.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eksemestaani ei tohi manustada menopausieelse endokriinse staatusega naistele.

Kliinilise sobivuse korral tuleb seetõttu kinnitada menopausijärgset staatust LH, FSH ja östradioli tasemetega määramisega.

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel peab eksemestaani kasutama ettevaatusega.

Harvaesineva glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Eksemestaani on tugeva östrogeeni taset alandava toimega ravim ning pärast selle manustamist on täheldatud luu mineraalse tiheduse (*bone mineral density*, BMD) vähenemist ja luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõik 5.1). Adjuvantravi alustamisel eksemestaani tuleb osteoporoosiga naistel või osteoporoosi tekkeriskiga naistel teha ravi algtasemel luu mineraalse tiheduse hindamine kehtivate kliiniliste juhendite ja kliinilise praktika kohaselt. Kaugelearenenud haigusega patsientidel tuleb luu mineraalse tiheduse hindamist käsitleda juhupõhiselt. Kuigi puuduvad piisavad andmed, et näidata ravi toimet eksemestaani poolt põhjustatud luu mineraalse tiheduse vähenemisele, tuleb eksemestaani ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida ja selle riskiteguriga patsientidel alustada osteoporoosiravi või profülaktikat.

Enne ravi alustamist aromataasi inhibiitoriga tuleb kaaluda 25-hüdroksü-vitamiin D sisalduse rutiinset kontrollimist, arvestades D-vitamiini tõsise puuduse suurt levimust varase rinnanäärmevähiga naistel. D-vitamiini puudusega naistele tuleb määrata täiendavalt D-vitamiini.

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

*In vitro* on tõestatud, et ravim metaboliseerub tsütokroom P450 CYP3A4 ja aldoketoreduktaaside vahendusel (vt lõik 5.2) ning ei inhibeeri ühtegi peamist CYP isoensüümi. Ühes kliinilises farmakokineetika uuringus ei avaldanud CYP3A4 spetsiifiline inhibeering 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<sub>max</sub> 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 eksemestaani efektiivsust.

Eksemestaani 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.

Eksemestaani ei tohi manustada koos östrogeeni sisaldavate ravimitega, sest need annulleerivad 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 eksemestaani raseduse ajal vastunäidustatud.

#### Imetamine

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

#### Perimenopausaalses eas või fertiilses eas naised

Arst peab arutama vajaduse üle adekvaatse rasestumisvastase vahendi järele naistel, kellel on võimalus rasestuda, sh naised, kes on perimenopausaalses eas või kelle menopaus on olnud hiljuti, 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

Kõigis eksemestaan 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% kaugelarenenud rinnanäärmevähiga patsientide üldpopulatsioonist. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid kuumahood (14%) ja iiveldus (12%).

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

Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on alljärgnevalt loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on defineeritud kui: 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  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1:

<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
Väga sage:	Leukopeenia (**)
Sage:	Trombotsütopeenia (**)
Teadmata:	Lümfotsüütide arvu vähenemine (**)
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
Aeg-ajalt:	Ülitundlikkus
<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>	
Sage:	Isutus
<u>Psühhiaatrilised häired</u>	
Väga sage	Depressioon, unetus
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Väga sage:	Peavalu, pearinglus
Sage:	Karpaalkanali sündroom, paresteesia
Harv	Unisus
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
Väga sage:	Kuumahood
<u>Seedetrakti häired</u>	
Väga sage:	Kõhuvalu, iiveldus
Sage:	Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, düspepsia

### Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: Maksaensüümide aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse tõus, vere alkaalse fosfataasi tõus  
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: Liigesevalu ja skeetilihaste valu (\*)  
Sage: Luumurrud, osteoporoos

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Valu, väsimus  
Sage: Perifeerne turse, asteenia

(\*) 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 lümfotsüütide väärtused nendel patsientidel aja jooksul oluliselt ning sellest tulenevat viirusnakkuste esinemissageduse suurenemist ei täheldatud. Neid kõrvaltoimeid ei ole täheldatud varase rinnanäärmevähi uuringutes ravitud patsientidel.

(†) Esinemissagedus on arvatud 3/X baasil.

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

<b>Kõrvaltoimed ja haigused</b>	<b>Eksemestaani (N = 2249)</b>	<b>Tamoksifeeni (N = 2279)</b>
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%)
Pearinglus	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 eksemestaani grupis 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 müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://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/m<sup>2</sup> alusel. Spetsiifilist antidooti üleannustamisel ei ole ning ravi peab olema sümptomaatiline. Näidustatud on üldine toetav ravi, kaasa arvatud eluliste funktsioonide sagedas kontrollimine ja patsiendi hoolikas jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hormoonide antagonistid ja sarnased ained, 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 eksemestaani 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 toimet 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 östrogenretseptor-positiivse või teadmata östrogenretseptor-staatusega esmase rinnanäärmevähiga postmenopausis patsiendil, kes olid 2...3 aasta jooksul pärast tamoksifeeni adjuvantravi alustamist olnud haigusvabad, manustati 3...2 aasta jooksul 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 eksemestaan tamoksifeeniga võrreldes riski rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeks 24% võrra (riski määr 0,76;  $p=0,00015$ ). Eksemestaani 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 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 tulemused efektiivsuse osas kõikidel patsientidel (ravikavatsuslik populatsioon) ja östrogenretseptor-positiivse rinnanäärmevähiga patsientidel on kokku võetud alljärgnevas tabelis:

<b>Tulemusnäitaja Populatsioon</b>	<b>Eksemestaan Juhte /N (%)</b>	<b>Tamoksifeen Juhte /N (%)</b>	<b>Riski määr (95% UI)</b>	<b>p-väärtus*</b>
<b>Haigusvaba elulemus<sup>a</sup></b>				
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
<b>Kontralateraalne rinnanäärmevähk</b>				
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
<b>Rinnanäärmevähivaba elulemus<sup>b</sup></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
<b>Hilisretsidiividevaba elulemus<sup>c</sup></b>				
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
<b>Üldine elulemus<sup>d</sup></b>				
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;

<sup>a</sup> Haigusvaba elulemust defineeritakse paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena, kontralateraalset rinnanäärmevähina või surmana ükskõik mis põhjusel;

<sup>b</sup> Rinnanäärmevähivaba elulemust defineeritakse paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena, kontralateraalset rinnanäärmevähina või surmana rinnanäärmevähi tõttu;

<sup>c</sup> Hilisretsidiividevaba elulemust defineeritakse paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena või surmana rinnanäärmevähi tõttu;

<sup>d</sup> 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 eksemestaaniga 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 eksemestaaniga 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*

Ligikaudu 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 märkimisväärselt 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 paremusel patsientidel, kellel oli tegemist enam kui 9 kasvaja haaratud lümfisõlmega, või patsientidel, kes olid varem saanud CMF-keemiaravi (tsüklofosfamiid, 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 paremusel suunas. Lisaks pikendas eksemestaani märkimisväärselt ka rinnanäärmevähivaba elulemust (riskide suhe 0,82;  $p=0,00263$ ) ja hilisretsidiividevaba elulemust (riskide suhe 0,85;  $p=0,02425$ ).

Eksemestaani 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 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 (st östrogeenretseptorite 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 östrogeenretseptorite 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 [eksemestaani rühmas 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 eksemestaani rühmas 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 osteoporootilistest 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 rinnanäärmevähi, mis oli progresseerunud adjuvantravina või kaugelearenenud haiguse esimese rea ravina kasutatava tamoksifeenravi järel või ajal.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

### Jaotumine

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

Korduval annustamisel ei kuhju eksemestaani ettearvamatul viisil.

### Eritumine

Eksemestaani metaboliseerub 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 bioaadavuse puhul.

Metaboliidid on inaktiivsed või inhibeerivad aromataasi vähemal määral kui põhiühend.

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

### Patsientide erigrupid

#### *Vanus*

Olulist korrelatsiooni eksemestaani süsteemse toime ja isikute vanuse vahel ei ole leitud.

#### *Neerukahjustus*

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

Eksemestaani ohutusprofiili tõttu ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.



### *Maksakahjustus*

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on eksemestaani toime 2...3 korda tugevam kui tervetel vabatahtlikel. 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 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 pisituumade testis ei olnud eksemestaani genotoksiline. Kuigi *in vitro* avaldas eksemestaani lümfotsüütidele klastogeenset toimet, ei olnud see klastogeenne kahes *in vivo* uuringus.

**Reproduktsioonitoksilisus:** Eksemestaani oli embrüotoksiline rottidel ja küülikutel süsteemse eksponeerituse tasemel, mis sarnanes inimestel annusega 25 mg ööpäevas saavutatule. Teratogeensusel kohta tõendeid ei olnud.

**Kartsinogeensus:** Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus emastel rottidel ei täheldatud raviga seotud kasvajaid. 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)  
Hüpromelloos  
Krospovidoon (tüüp B)  
Polüsorbaat 80  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid

#### Tableti kate:

Karmelloosnaatrium (E466)  
Maltodekstriin  
Glükoosmonohüdraat  
Titaandioksiid (E171)  
Steariinhape (E570)  
Kollane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC:alumiinium blistrid karbis.

30, 90 või 100 tabletti; ühikannustena 30 (30 x 1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB „SanoSwiss“  
Lvovo g. 25-701  
LT-09320 Vilnius  
Leedu

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

730911

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.10.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2020