

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Exemestane Accord, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg eksemestaani.

INN. *Exemestanum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

90,4 mg mannitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „E25” ja teine külg on sile.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Varases staadiumis östrogeenretseptor-positiivse invasiivse rinnanäärmevähi (*early breast cancer*, EBC) 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 patsiendid

Exemestane Accord'i soovitatav annus on üks 25 mg tablett üks kord ööpäevas soovitavalt pärast sööki.

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

Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb jätkata ravi Exemestane Accord 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.

### **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 Accord 25 mg ei tohi manustada menopausieelse endokriinse staatusega naistele. Kliinilise sobivuse korral tuleb seetõttu kinnitada menopausijärgset staatust LH, FSH ja östradioli tasemete määramisega.

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

Exemestane Accord 25 mg on tugeva östrogeenide taset alandava toimega ravim ning pärast selle manustamist on täheldatud luu mineraalse tiheduse vähenemist ja luumurdude esinemissageduse suurenemist (vt lõik 5.1). Adjuvantravi alguses Exemestane Accord 25 mg'ga tuleb osteoporoosiga naistel või osteoporoosi tekkeriskiga naistel ravi alguses viia läbi luu mineraalse seisukorra hinnang kooskõlas kehtivate kliiniliste ravijuhenditega ja praktikaga. Kaugelearenenud haigusega patsientidel peab luu mineraalset tihedust (*bone mineral density*, BMD) hindama konkreetsest juhtumist lähtuvalt. Kuigi puuduvad piisavad andmed, et näidata ravi toimet Exemestane Accord 25 mg poolt põhjustatud luu mineraalse tiheduse vähenemisele, tuleb patsiente, kes saavad ravi Exemestane Accord'i 25 mg tablettidega hoolikalt jälgida ning osteoporoosi ravi või profülaktikat tuleb alustada riskigruppi kuuluvatel patsientidel.

Enne ravi alustamist aromataasi inhibiitoriga tuleb kaaluda 25-hüdroksü-D-vitamiini taseme rutiinset hindamist, arvestades D-vitamiini raske puuduse suurt levimust varase rinnanäärmevähiga naistel. D-vitamiini puudulikkusega naistele tuleb anda lisaks 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 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 Accord 25 mg efektiivsust.

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

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

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

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

#### Imetamine

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

#### Perimenopausaalses 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 Exemestane Accord 25 mg 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 Exemestane Accord 25 mg'ga 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% kaugelearenenud 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 turuletulekujärgsel perioodil teatatud 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i></b>	
<i>Väga sage</i>	Leukopeenia (**)
<i>Sage</i>	Trombotsütopeenia (**)
<i>Teadmata</i>	Lümfotsüütide arvu vähenemine (**)
<b><i>Immuunsüsteemi häired:</i></b>	
<i>Aeg-ajalt</i>	Hüpersensitiivsus
<b><i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i></b>	
<i>Sage</i>	Isutus
<b><i>Psühhiaatrilised häired:</i></b>	
<i>Väga sage</i>	Depressioon, unetus
<b><i>Närvisüsteemi häired:</i></b>	
<i>Väga sage</i>	Peavalu, pearinglus

<i>Sage</i>	Karpaalkanali sündroom, paresteesia
<i>Harv</i>	Unisus
<b>Vaskulaarsed häired:</b>	
<i>Väga sage</i>	Kuumahood
<b>Seedetrakti häired:</b>	
<i>Väga sage</i>	Kõhuvalu, iiveldus
<i>Sage</i>	Oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, düspepsia
<b>Maksa ja sapiteede häired:</b>	
<i>Väga sage</i>	Maksaensüümide aktiivsuse tõus <sup>(†)</sup> , bilirubiini suurenemine veres <sup>(†)</sup> , vere alkaalse fosfataasi taseme tõus <sup>(†)</sup>
<i>Harv</i>	Hepatiit <sup>(†)</sup> , kolestaatiline hepatiit <sup>(†)</sup>
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</b>	
<i>Väga sage</i>	Suurenenud higistamine
<i>Sage</i>	Alopeetsia, lööve, urtikaaria, kihelus
<i>Harv</i>	Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos <sup>(†)</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</b>	
<i>Väga sage</i>	Liigesevalu ja skeetilihaste valu <sup>(*)</sup>
<i>Sage</i>	Osteoporoos, luumurd
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</b>	
<i>Väga sage</i>	Valu, väsimus
<i>Sage</i>	Perifeerne turse, astenia

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

(\*\*) Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel teatati harva trombotsütopeenias ja leukopeeniast. Lümfotsüütide juhuslikku vähenemist on täheldatud ligikaudu 20% patsientidest, kes said Exemestane Accord'i, 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.

(†) Esinemissageduse arvutamise reegel: 3/X.

Alljärgnevas 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 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%)

Trombembolia	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 müügiloo 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 sage kontrollimine ja patsiendi hoolikas jälgimine.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 muutmise 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 märkimisväärsed 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 östrogeenretseptorpositiivse 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, 52-kuuline keskmine jälgimisperiood*

Pärast keskmiselt 30-kuulist raviperioodi ja keskmiselt 52-kuulist jälgimisperioodi selgus tulemustest, et 2...3-aastasele adjuvantsele tamoksifeeni ravile järgnenud jätkuravi eksemestaaniga seostus haigusvaba elulemuse (*disease free survival*, DFS) kliiniliselt ja statistiliselt olulise paranemisega võrreldes tamoksifeeni ravi 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 DFS 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 üldise 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 östrogeenretseptorite 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 (ravikavatsuslik populatsioon) ja östrogeenretseptor-positiivse rinnanäärmevähiga patsientidel:**

<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;
- 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 kaugmetastaaside esmakordse esinemisena või surmana rinnanäärmevähi tõttu;
- d Üldist elulemust defineeritakse kui surma 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-i luustiku alamuuringu tulemused näitasid, et naistel, keda raviti eksemestaania pärast 2- või 3-aastast ravi tamoksifeeniga, täheldati mõõdukalt luu mineraalse tiheduse vähenemist. Uuringus tervikuna oli 30-kuulise raviperioodi vältel raviga seotud luumurdude esinemissagedus suurem Exemestane Accord 25 mg'ga ravitud patsientidel võrreldes tamoksifeeniga (vastavalt 4,5% ja 3,3%;  $p=0,038$ ).

IES-i 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 patsientidest, kes said raviks eksemestaani.

#### *IES-i keskmiselt 87 kuud kestnud jälgimine*

Pärast ravi mediaanväärtusega 30 kuud ja jälgimisperioodi mediaanväärtusega 87 kuud täheldati eksemestaani kasutamisel pärast 2...3-aastast adjuvantravi tamoksifeeniga haigusvaba elulemuse kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist võrreldes tamoksifeeni ravi 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 varasemast keemiaravist või hormoonravist. Statistiliselt oluline erinevus ei olnud püsiv vähestes väikese valimi suurusega alamrühmades. Nii näiteks täheldati trendi eksemestaani paremuse suunas patsientidel, kellel oli enam kui 9 kasvajat haaratud lümfisõlme, või patsientidel, kes olid varem saanud CMF-keemiaravi. 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 eksemestaani märkimisväärselt rinnanäärmevähivaba elulemust (riskide suhe 0,82;  $p=0,00263$ ) ja hilisretsidiivideta 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 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 (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...3-aastane ravi eksemestaani järel 3- või 2-aastast ravi tamoksifeeniga suurendas ravi ajal luukoe vähenemist [keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algtaaseme luu mineraalse tihedusega pärast 36-kuulist ravi: -3,37 (lülisamm) ja -2,96 (kogu puus) eksemestaani korral ning -1,29 (lülisamm) ja -2,02 (kogu puus) tamoksifeeni korral]. Samas olid erinevused luu mineraalse tiheduse muutuses võrreldes algtaasemega 24. kuu lõpuks pärast ravi lõppu mõlemas ravirühmas minimaalsed ja tamoksifeenirühmas oli kõigis uuritud kohtades lõplik luu mineraalse tiheduse vähenemine pisut suurem [eksemestaani rühmas luu mineraalse tiheduse muutuse protsent võrreldes algtaasemega 24. kuu lõpuks pärast ravi 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 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 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 kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist võrreldes tamoksifeeni ravi jätkamisega. Tulemused näitasid, et uuringuperioodi vältel vähendas eksemestaani 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 eksemestaani oluliselt rinnanäärmevähi vaba elulemust (riskide suhe 0,83;  $p<0,00152$ ) ja hilisretsidiivideta elulemust (riskide suhe 0,86;  $p=0,02213$ ). Eksemestaani vähendas ka kontralateraalset 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 östrogeenretseptorite 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. östrogeenretseptorite 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:  $p=0,0257$ ).



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

Põhiuuringus, kus kõigi patsientide jälgimisperioodi mediaankestus oli 119 kuud (0...163,94) ja eksemestaani ravi 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).

<b>IES-uuringus varajase rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel saadud efektiivsuse tulemused (ITT)</b>				
	<b>Juhtude arv</b>		<b>Riskide suhe</b>	
	<b>Eksemestaan</b>	<b>Tamoksifeen</b>	<b>Riskide suhe</b>	<b>p-väärtus</b>
<b>30–kuuline keskmine raviperiood ja 34,5–kuuline keskmine jälgimisperiood</b>				
Haigusvaba elulemus <sup>a</sup>	213	306	0,69 (95% CI: 0,58...0,82)	0,00003
Rinnanäärmevähivaba elulemus <sup>b</sup>	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
Hilisretsidiividevaba elulemus <sup>c</sup>	142	204	0,70 (95% CI: 0,56...0,86)	0,00083
Üldine elulemus <sup>d</sup>	116	137	0,86 (95% CI: 0,67...1,10)	0,22962
<b>30–kuuline keskmine raviperiood ja 52–kuuline keskmine jälgimisperiood</b>				
Haigusvaba elulemus <sup>a</sup>	354	453	0,77 (95% CI: 0,67...0,88)	0,00015
Rinnanäärmevähivaba elulemus <sup>b</sup>	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
Hilisretsidiividevaba elulemus <sup>c</sup>	248	297	0,83 (95% CI: 0,70...0,98)	0,02621
Üldine elulemus <sup>d</sup>	222	262	0,85 (95% CI: 0,71...1,02)	0,07362
<b>30–kuuline keskmine raviperiood ja 87–kuuline keskmine jälgimisperiood</b>				
Haigusvaba elulemus <sup>a</sup>	552	641	0,84 (95% CI: 0,75...0,94)	0,002
Rinnanäärmevähivaba elulemus <sup>b</sup>	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
Hilisretsidiividevaba elulemus <sup>c</sup>	353	409	0,85 (95% CI: 0,74...0,98)	0,02425

Üldine elulemus <sup>d</sup>	373	420	0,89 (95% CI: 0,77...1,02)	0,08972
<b>30–kuuline keskmine raviperiood ja 119–kuuline keskmine jälgimisperiood</b>				
Haigusvaba elulemus <sup>a</sup>	672	761	0,86 (95% CI: 0,77...0,95)	0,00393
Rinnanäärmevähivaba elulemus <sup>b</sup>	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
Hilisretsidiividevaba elulemus <sup>c</sup>	411	472	0,86 (95% CI: 0,75...0,98)	0,02213
Üldine elulemus <sup>d</sup>	467	510	0,91 (95% CI: 0,81...1,04)	0,15737

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; IES (*Intergroup Exemestane Study*) = rühmadevaheline eksemestaani uuring; ITT (*intention-to-treat*) = ravikavatsuslik.

- Haigusvaba elulemust defineeritakse kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena, kontralateraalse rinnanäärmevähina või surmana ükskõik mis põhjusel;
- Rinnanäärmevähivaba elulemust defineeritakse kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordse esinemisena, kontralateraalse rinnanäärmevähina või surmana rinnanäärmevähi tõttu;
- Hilisretsidiividevaba elulemust defineeritakse kaugmetastaaside esmakordse esinemisena või surmana rinnanäärmevähi tõttu;
- Üldist elulemust defineeritakse kui surma ükskõik mis 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 megestroolatsetaadil põhineva hormoonraviga menopausijärgses eas patsientidel, kellel esines kaugelearenenud rinnanäärmevähk, mis oli progresseerunud adjuvantravina või kaugelearenenud haiguse esimese rea ravina kasutatava tamoksifeeni ravi järel või ajal.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Exemestane Accord 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. Eksemestaani ja selle metaboliidid ei seondu vere punalibledega.

Korduval annustamisel ei kuhju eksemestaani ettearvamatul viisil.

### Eritumine

Eksemestaan 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 biosaadavuse puhul.

Metaboliidid on inaktiivsed või inhibeerivad aromataasi vähemal määral kui põhiühend.

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

### Patsientide erigrupid

#### *Vanus*

Olulist korrelatsiooni Eksemestane Accord 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 pisituumade testis ei olnud eksemestaan genotoksiline. Kuigi *in vitro* avaldas eksemestaan lümfotsüütidele klastogeenset toimet, ei olnud see klastogeenne kahes *in vivo* uuringus.

### Reproduktsoonitoksilisus

Eksemestaan oli embrüotoksiline rottidel ja küülikutel süsteemse eksponeerituse tasemel, mis sarnanes inimestel annusega 25 mg ööpäevas saavutatule. Teratogeensususe kohta tõendeid ei olnud.

### Kartsinogeensus

Kaheaastases kartsinogeensususe uuringus emastel rottidel ei täheldatud raviga seotud kasvajaid. Isastel rottidel lõpetati uuring 92. nädalal varajase surma tõttu kroonilise nefropaatia tagajärjel. Kaheaastases kartsinogeensususe 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  
Mikrokristalliline tselluloos  
Krospovidoon  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Hüpromelloos E5  
Polüsorbaat 80  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

#### *Tableti kate*

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**

Exemestane Accord 25 mg tabletid on pakendatud valgetesse läbipaistmatutesse PVC/PVdC-alumiinium blistritesse.

Pakendi suurused:

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 või 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**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

690910

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.06.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11.05.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2019