

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Aromasin /Аромасин 25 mg обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: ексеместан.

Секоја обложена таблета содржи 25 mg ексеместан.

Експииенси со познато дејство

Секоја таблета содржи 30,2 mg сахароза и 0,003 mg метилпарахидроксибензоат (E218).

За целосната листа на експииенси видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложена таблета.

Округла, биконвексна, скоро бела обложена таблета, обележана со 7663 од едната страна.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Аромасин е индициран како адјувантна терапија кај постменопаузални жени со естроген рецептор позитивен инвазивен ран карцином на дојка (РКД), по почетна адјувантна терапија со тамоксифен во траење од 2-3 години.

Аромасин е индициран за терапија на напреднат карцином на дојка кај жени со природно настаната или со индуцирана постменопауза, чија болест прогредирала по антиестрогена терапија. Ефикасноста не била демонстрирана кај пациенти со негативни естрогени рецептори.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

*Возрасни и постари пациенти*

Препорачаната доза на Аромасин е една таблета од 25 mg еднаш дневно, најдобро по оброк.

Кај пациенти со ран карцином на дојка терапијата со Аромасин треба да трае до завршување на полни пет години од комбинираната секвенцијална адјувантна



хормонска терапија (тамоксифен, па потоа Аромасин) или пократко доколку се појави релапс на туморот.

Кај пациенти со напреднат карцином на дојка лекувањето со Аромасин треба да продолжи сè додека не се докаже прогресија на туморот.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатална или со ренална инсуфициенција (види дел 5.2).

#### *Педијатриска популација*

Не се препорачува употреба кај деца.

### **4.3 Контраиндикации**

Преосетливост на активната супстанција или на некоја од помошните состојки наведени во делот 6.1.

Кај пременопаузални жени и кај бремени жени или кај доилки.

### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Аромасин не треба да се дава кај жени со пременопаузален хормонален статус. Затоа, кога е клинички индицирано, потребно е да се докаже постменопаузалниот статус со одредување на нивоата на LH, FSH и на естрадиол.

Аромасин треба да биде употребен со внимание кај пациенти со хепатално и со ренално оштетување.

Аромасин таблетите содржат сахароза и не треба да се употребуваат кај пациенти со ретки наследни проблеми со интолеранција кон фруктоза, со гликозно-галактозна малапсорпција или со инсуфициенција на сахароза-изомалтаза.

Аромасин содржат метилпарахидроксibenзоат, кој може да предизвика алергиски реакции (веројатно од одложен тип).

Аромасин во голема мерка ја намалува концентрацијата на естрогени, и затоа по неговата употреба се забележува намалување на минералната густина на коските (КМГ) и зголемена честота на фрактури (види дел 5.1). На почетокот на адјувантната терапија со Аромасин, кај жени со остеопороза или со ризик за развој на остеопороза потребно е да се направи проценка на коскената минерална густина врз основа на тековните клинички упатства и на практиката. Кај пациентите со напредната болест треба индивидуално да се одреди коскената минерална густина. Иако не се достапни адекватни податоци, кои би ги покажале ефектите од лекувањето на губитокот на коскената минерална густина предизвикана од употребата на Аромасин, пациентите лекувани со аромасин треба внимателно да се следат, а кај пациенти со ризик треба да се започне со соодветно лекување или профилакса на остеопорозата.

Треба да се направи рутинска проценка на нивото на 25-хидрокси витамин Д пред да се започне терапијата со инхибиторот на ароматазата бидејќи кај жените со рак на дојката во рана фаза преовладуваат многу ниски нивоа на витаминот. Жените со дефициенција на витамин Д треба да примаат додатоци со витамин Д.



Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета, а со тоа може да се каже и дека не содржи натриум.

#### 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Во *ин витро* испитувања било докажано дека лекот се метаболизира преку цитохром P450 (CYP) 3A4 и преку алдокеторедуктаза (види дел 5.2) и дека не инхибира ниту еден од главните CYP изоензими. Во клиничка фармакокинетска студија специфичната инхибиција на CYP 3A4 од кетоконазол не покажала значајно влијание на фармакокинетиката на ексеместан.

Во интеракциско испитувања со рифампицин, моќен индуктор на CYP450, во доза од 600 mg дневно и една доза од 25 mg ексеместан, AUC на ексеместан била намалена за 54%, а C<sub>max</sub> за 41%. Со оглед на тоа што клиничкото значење на наведената интеракција не било евалуирано, истовремената употреба на лекови како рифампицин, антиконвулзивни лекови (на пр. фенитоин и карбамазепин) и хербални препарати, кои содржат жолт кантарион (*Hypericum perforatum*), за кои се знае дека го индуцираат CYP3A4, може да ја намали ефикасноста на Аромасин.

Аромасин треба да се употребува внимателно со лекови, коишто се метаболизираат преку CYP3A4 и имаат мала терапевска ширина. Нема клинички искуства за истовремена употреба на Аромасин со други антиканцерски лекови.

Аромасин не смее да се употребува истовремено со лекови кои содржат естрогени, бидејќи тие можат да го поништат неговото фармаколошко дејство.

#### 4.6 Фертилитет, бременост и доене

##### Бременост

Нема клинички податоци за експозиција на Аромасин во текот на бременоста. Студии на животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Поради тоа, Аромасин е контраиндициран кај бремени жени.

##### Доене

Не е познато дали ексеместан се излачува во мајчиното млеко. Аромасин не треба да се употребува кај жени кои дојат.

##### Жени со перименопаузален статус или во репродуктивен период

Лекарот-специјалист треба да разговара за потребата од соодветна контрацепција кај жени кои имаат потенцијал да останат бремени, вклучувајќи жени кои се во перименопауза или кои неодамна влегле во постменопауза, додека нивниот постменопаузален статус во потполност не се воспостави (види дел 4.5 и 4.4).

#### 4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Ексеместан има умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Поспаност, сомноленција, астенија и вртоглавица биле опишани при употребата на ексеместан. Пациентите треба да бидат предупредени, дека при појава на наведените несакани дејства, нивните физички и/или ментални способности потребни за управување со машини или моторни возила, можат да бидат нарушени.

#### 4.8 Несакани дејства

Аромасин добро се поднесувал во текот на сите клинички испитувања, спроведени со Аромасин при стандардна доза од 25 mg на ден, а несаканите дејства биле лесни до умерени.

Прекин на терапијата поради несакани дејства бил забележан кај 7,4% од пациентите со ран карцином на дојка кои примале адјувантна терапија со Аромасин по почетна адјувантна терапија со тамоксифен. Најчесто пријавени несакани реакции биле напливи на топлина (22%), артралгија (18%) и замор (16%).

Прекин на терапијата поради несакани дејства бил забележан кај 2,8% од вкупната популација од пациенти со напреднат карцином на дојка. Најчесто пријавени несакани реакции биле напливи на топлина (14%) и наузеја (12%).

Повеќето несакани реакции можат да бидат препишани на нормалните фармаколошки последици од губитокот на естрогените хормони (естрогенската депривација) (на пр. напливи на топлина).

Несаканите реакции кои биле пријавени во текот на клиничките испитувања и постмаркетиншкото искуство, се набројани подолу, класифицирани според класата на органски системи и според фреквенцијата.

Според фреквенцијата се поделени на: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10\,000$ ), непознати (не може да се проценат од достапните податоци).

|                                                   |                               |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Нарушувања на крвта и на лимфниот систем:</b>  |                               |
| Многу чести                                       | леукопенија(**)               |
| Чести                                             | тромбоцитопенија(**)          |
| Непознати                                         | намален број на лимфоцити(**) |
| <b>Нарушувања на имуниот систем:</b>              |                               |
| Помалку чести                                     | хиперсензитивност             |
| <b>Нарушувања на метаболизмот и на исхраната:</b> |                               |
| Чести                                             | анорексија                    |
| <b>Психијатриски нарушувања:</b>                  |                               |
| Многу чести                                       | депресија, инсомнија          |
| <b>Нарушувања на нервниот систем:</b>             |                               |



|                                                                 |                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Многу чести                                                     | главоболка, вртоглавица                                                                                                                        |
| Чести                                                           | синдром на карпален тунел, парестезија                                                                                                         |
| Ретки                                                           | сомноленција                                                                                                                                   |
|                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>Васкуларни нарушувања:</b>                                   |                                                                                                                                                |
| Многу чести                                                     | напливи на топлина                                                                                                                             |
|                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>Гастроинтестинални нарушувања:</b>                           |                                                                                                                                                |
| Многу чести                                                     | абдоминална болка, гадење                                                                                                                      |
| Чести                                                           | повраќање, дијареја, констипација, диспепсија                                                                                                  |
|                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>Хепатобилијарни нарушувања:</b>                              |                                                                                                                                                |
| Ретки                                                           | хепатитис (†), холестатски хепатитис (†)                                                                                                       |
|                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:</b>              |                                                                                                                                                |
| Многу чести                                                     | хиперхидроза                                                                                                                                   |
| Чести                                                           | алопеција, исип, уртикарија, јадеж                                                                                                             |
| Ретки                                                           | акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (†)                                                                                             |
|                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>Нарушувања на мускулоскелетниот систем и сврзните ткива:</b> |                                                                                                                                                |
| Многу чести                                                     | мускулно-скелетна болка и болка во зглобовите (*)                                                                                              |
| Чести                                                           | фрактура, остеопороза                                                                                                                          |
|                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>Општи нарушувања и ефекти на местото на администрација:</b>  |                                                                                                                                                |
| Многу чести                                                     | болка, замор                                                                                                                                   |
| Чести                                                           | периферен едем, астенија                                                                                                                       |
|                                                                 |                                                                                                                                                |
| <b>Испитувања:</b>                                              |                                                                                                                                                |
| Многу чести                                                     | зголемени вредности на ензимите на миокардот во крвта, зголемено ниво на билирубин во крвта, зголемени вредности на алкална фосфатаза во крвта |



(\*) Вклучува: артралгија и поретко болка во екстремитетите, остеоартритис, болка во грбот, артритис, мијалгија и вкочанетост во зглобовите.

(\*\*) Кај пациенти со напреднат карцином на дојка тромбоцитопенија и леукопенија биле ретко пријавени. Повремено намалување на бројот на лимфоцити било забележано кај приближно 20% од пациентите кои примале Аромасин, особено кај оние пациенти со претходно постоечка лимфопенија; меѓутоа, средната вредност на лимфоцити кај овие пациенти значително не се променила со тек на време и не бил забележан пораст на вирусни инфекции. Овие несакани дејства не биле забележани кај пациенти со ран карцином на дојка лекувани во клинички студии.

(†) Фреквенцијата е пресметана според правилото 3/X.

Табелата подолу ја претставува честотата на претходно споменатите несакани дејства и болести во студијата за ран карцином на дојка Intergroup Exemestane Study (IES), независно од причинската поврзаност, пријавени кај пациентите кои добивале терапија која се испитувала во студијата, вклучувајќи и период до 30 дена по завршувањето на терапијата.

| Несакани дејства и болести | Ексеместан<br>(N = 2249) | Тамоксифен<br>(N = 2279) |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Напливи на топлина         | 491 (21,8%)              | 457 (20,1%)              |
| Замор                      | 367 (16,3%)              | 344 (15,1%)              |
| Главоболка                 | 305 (13,6%)              | 255 (11,2%)              |
| Инсомнија                  | 290 (12,9%)              | 204 (9,0%)               |
| Зголемено потење           | 270 (12,0%)              | 242 (10,6%)              |
| Гинеколошки                | 235 (10,5%)              | 340 (14,9%)              |
| Вртоглавица                | 224 (10,0%)              | 200 (8,8%)               |
| Наузеја                    | 200 (8,9%)               | 208 (9,1%)               |
| Остеопороза                | 116 (5,2%)               | 66 (2,9%)                |
| Вагинално крвање           | 90 (4,0%)                | 121 (5,3%)               |
| Друг примарен карцином     | 84 (3,6%)                | 125 (5,3%)               |
| Повраќање                  | 50 (2,2%)                | 54 (2,4%)                |
| Нарушувања на видот        | 45 (2,0%)                | 53 (2,3%)                |
| Тромбоемболија             | 16 (0,7%)                | 42 (1,8%)                |
| Остеопорозна фрактура      | 14 (0,6%)                | 12 (0,5%)                |
| Миокарден инфаркт          | 13 (0,6%)                | 4 (0,2%)                 |



Во IES студија, честотата на исхемични кардиоваскуларни настани во групата која примала ексеместан била 4,5% во однос на 4,2% во групата која примала тамоксифен. Не била забележана значајна разлика за некој одделен кардиоваскуларен настан, вклучувајќи хипертензија (9,9% наспроти 8,4%), инфаркт на миокард (0,6% наспроти 0,2%) и срцева слабост (1,1% наспроти 0,7%).

Во IES студија, ексеместан бил поврзан со поголема инциденца на хиперхолестеролемија во споредба со тамоксифен (3,7% наспроти 2,1%).

Во одделна двојно слепа рандомизирана студија на постменопаузални жени со ран карцином на дојка со низок ризик третирани со ексеместан (N=73) или со плацебо (N=73) во тек на 24 месеци, ексеместан бил поврзан со просечно 7 – 9% средно намалување на плазматскиот HDL-холестерол, наспроти 1% зголемување со плацебо. Исто така, било забележано 5–6% намалување на аполипопротеин A1 во групата со ексеместан наспроти 0–2% во групата со плацебо. Ефектот врз другите анализирани липидни параметри (вкупен холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, аполипопротеин-Б и липопротеин-А) бил многу сличен и во двете терапевтски групи. Клиничката важност на овие резултати не е јасна.

Во IES студија, била забележана повисока фреквенцијата на улкус на желудникот во групата со ексеместан (0,7%) во споредба со групата со тамоксифен (<0,1%). Поголемиот дел од пациентите со улкус на желудникот од групата со ексеместан истовремено примале и терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови и/или имале претходна историја на улкус на желудник.

#### Пријавување суспектни несакани реакции

Важно е пријавувањето суспектни несакани реакции по добивање одобрение за ставање на лекот во промет. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од примената на лекот. Несаканите реакции може да ги пријавите директно преку Националниот центар за фармаковигиланца на Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“ бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата: <http://malmed.gov.mk/>.

## **4.9 Предозирање**

Спроведени биле клинички испитувања со Аромасин даден во еднократна доза до 800 mg кај здрави жени волонтери и до 600 mg дневно кај постменопаузални жени со напреднат карцином на дојка; овие дози биле добро поднесувани. Не е позната еднократна доза на Аромасин која би можела да доведе до животозагрозувачки симптоми. Кај стаорци и кучиња, леталитет бил забележан по еднократни перорални дози, 2000 и 4000 пати поголеми од препорачаната доза. Кај луѓе, определена на база на  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Не постои специфичен антидот при предозирање, па лечењето на предозирањето треба да биде симптоматско. Индицирани се општи супортивни мерки, вклучително и често следење на виталните знаци и внимателно набљудување на пациентите.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: стероиден инхибитор на ароматаза, антинеопластичен лек.  
АТС-код: L02BG06.



### Механизам на дејство

Ексеместан е иреверзибилен стероиден инхибитор на ароматаза, структурно сроден со природниот супстрат андростендион. Кај постменопаузални жени естрогените се произведуваат главно преку претворање на андрогените во естрогени преку ензимот ароматаза во периферните ткива. Губитокот на естрогени (естрогенската депривација) преку инхибиција на ароматазата е ефикасен и селективен третман за хормонски зависен карцином на дојка кај постменопаузални жени. Кај постменопаузални жени Аромасин доведува до значително намалување на серумските концентрации на естрогени, почнувајќи од доза од 5 mg и достигнувајќи максимална супресија на естрогени (> 90%) при доза од 1025 mg. Кај постменопаузални пациенти со карцином на дојка лекувани со дневна доза од 25 mg, ароматизацијата во целиот организам била намалена за 98%.

Ексеместан не поседува никаква прогестогенска или естрогенска активност. Воочена била мала андрогена активност, главно забележана при високи дози, која веројатно се должи на 17-хидро деривати. Во клинички испитувања со многукратни дневни дози, Аромасин не покажал ефекти врз адреналната биосинтеза на кортизол или на алдостерон, мерени пред или по АСТН-тест, што ја покажува неговата селективност во однос на другите ензими вклучени во стероидогенезата.

Поради тоа, не е потребна заменска терапија со глукокортикоиди или со минералокортикоиди. Забележано било благо зголемување на серумските концентрации на FSH и на LH независно од дозата, дури и при ниски дози. Сепак, овој ефект е очекуван за фармаколошката група во која припаѓа овој лек и веројатно е резултат на повратната врска на ниво на хипофиза и се должи на намалување на концентрацијата на естрогени, коешто ја стимулира секрецијата на гонадотропини во хипофизата кај постменопаузални жени.

### Клиничка ефикасност и безбедност

#### Адјувантна терапија кај ран карцином на дојка

Во мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа студија (IES), спроведена кај 4724 постменопаузални пациенти со естроген-рецептор-позитивен или непознат примарен карцином на дојка, коишто останале без знаци на болест по 2-3 годишна адјувантна терапија со тамоксифен, биле рандомизирани да примаат 3 до 2 години Аромасин (25 mg/ден) или тамоксифен (20 или 30 mg/ден), до завршување на вкупен 5 годишен период на хормонална терапија.

#### IES 52-месечно средно следење

По средно траење на терапија околу 30 месеци и средно траење на следење од околу 52 месеци, резултатите покажале дека продолжувањето на терапијата со Аромасин по 2-3 години од адјувантна терапија со тамоксифен довело до клинички и статистички значајно подобрување на преживувањето без знаци на болест (DFS) во споредба со продолжување на терапијата со тамоксифен. Анализата покажала дека во период на набљудување во оваа студијата, Аромасин го намалил ризикот од рецидив на карцином на дојка за 24% во споредба со тамоксифен (степен на ризик 0,76;  $p=0,00015$ ). Поповолниот ефект на ексеместан во споредба со тамоксифен поврзан со преживувањето без појава на болест (DFS) бил очигледен, независно од степенот на зафатеност на лимфни јазли или претходна хемотерапија.

Аромасин довел и до значително намалување на ризикот од карцином на контралатералната дојка (степен на ризик 0,57;  $p=0,04158$ ).



Во целата испитувана популација вклучена во студијата, бил забележан тренд на подобрување на севкупното преживување (OS- overall survival) за ексеместан (222 смртни случаи) во споредба со тамоксифен (262 смртни случаи), со степен на ризик 0,85 (log-rank тест:  $p=0,07362$ ), што претставува намалување на ризикот од смрт за 15% во корист на ексеместан.

Статистички значајно намалување на ризикот од смрт за 23% (степен на ризик за севкупното преживување 0,77; Wald Chi square тест:  $p=0,0069$ ) било забележано за ексеместан во споредба со тамоксифен по адаптација на претходно определени прогностички фактори (т.е, ER (estrogen receptor) статус, статус на лимфните јазли, претходна хемотерапија, употреба на хормонска заместителна терапија и употреба на бифосфонати).

**Главни резултати за ефикасноста во текот на 52 месеци кај сите пациенти (популација за лечење – intention to treat population) и кај пациенти со позитивен рецептор на естроген:**

| Цел Популација                                                  | Ексеместан настани /N (%) | Тамоксифен настани /N (%) | Степен на ризик (95% CI) | р-вредност * |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Преживување без појава на болест <sup>a</sup></b>            |                           |                           |                          |              |
| Сите пациенти                                                   | 354 /2352 (15,1%)         | 453 /2372 (19,1%)         | 0,76 (0,67-0,88)         | 0,00015      |
| ER+ пациенти                                                    | 289 /2023 (14,3%)         | 370 /2021 (18,3%)         | 0,75 (0,65-0,88)         | 0,00030      |
| <b>Карцином на контралатералната дојка</b>                      |                           |                           |                          |              |
| Сите пациенти                                                   | 20 /2352 (0,9%)           | 35 /2372 (1,5%)           | 0,57 (0,33-0,99)         | 0,04158      |
| ER+ пациенти                                                    | 18 /2023 (0,9%)           | 33 /2021 (1,6%)           | 0,54 (0,30-0,95)         | 0,03048      |
| <b>Преживување без појава на карцином на дојка <sup>b</sup></b> |                           |                           |                          |              |
| Сите пациенти                                                   | 289 /2352 (12,3%)         | 373 /2372 (15,7%)         | 0,76 (0,65-0,89)         | 0,00041      |
| ER+ пациенти                                                    | 232 /2023 (11,5%)         | 305 /2021 (15,1%)         | 0,73 (0,62-0,87)         | 0,00038      |
| <b>Преживување без појава на далечен рецидив</b>                |                           |                           |                          |              |
| Сите пациенти                                                   | 248 /2352 (10,5%)         | 297 /2372 (12,5%)         | 0,83 (0,70-0,98)         | 0,02621      |
| ER+ пациенти                                                    | 194 /2023 (9,6%)          | 242 /2021 (12,0%)         | 0,78 (0,65-0,95)         | 0,01123      |
| <b>Севкупно преживување <sup>d</sup></b>                        |                           |                           |                          |              |
| Сите пациенти                                                   | 222 /2352 (9,4%)          | 262 /2372 (11,0%)         | 0,85 (0,71-1,02)         | 0,07362      |
| ER+ пациенти                                                    | 178 /2023 (8,8%)          | 211 /2021 (10,4%)         | 0,84 (0,68-1,02)         | 0,07569      |

\* Log-rank тест; ER + пациенти = естроген рецептор позитивните пациенти;

<sup>a</sup> Преживување без болест (disease-free survival) се дефинира како прва појава на локален или



далечен рецидив, карцином на контралатералната дојка или смрт од која било причина;

<sup>b</sup> Преживување без појава карцином на дојка (breast cancer free survival) се дефинира како

прва појава на локален или далечен рецидив, карцином на контралатералната дојка или смрт

од која било причина;

<sup>c</sup> Преживување без појава на далечен рецидив се дефинира како прва појава на далечен рецидив или смрт од карцином на дојка;

<sup>d</sup> Свкупно преживување се дефинира како појава на смрт од која било причина.

Во дополнителна анализа на подгрупата пациенти со естроген рецептор позитивен или непознат статус, неадаптираниот степен на ризик за свкупното преживување бил 0,83 (log-rank тест:  $p = 0,04250$ ), што претставува клинички и статистички значајно намалување на ризикот од смрт за 17%.

Резултатите од потстудијата IES за влијанието врз коските докажале дека кај жени лекувани со Аромасин по 2 до 3 годишна терапија со тамоксифен, настанало умерено намалување на коскената минерална густина. Во целата студија, инциденцата на фрактури предизвикани од лекувањето, оценувана во текот на 30 месечна терапија била повисока кај пациентите лекувани со Аромасин во споредба со оние лекувани со тамоксифен (соодветно 4,5% и 3,3%,  $p=0,038$ ).

Резултатите од потстудијата IES за влијанието врз ендометриумот укажуваат на тоа дека по 2-годишна терапија настапило средно намалување на дебелината на ендометриумот од 33% кај пациенти лекувани со Аромасин, без изразена разлика кај пациентите лекувани со тамоксифен. Задебелувањето на ендометриумот пријавено на почетокот на студијата се вратило на нормални вредности ( $<5\text{ mm}$ ) кај 54% од пациентите лекувани со Аромасин.

#### *IES 87-месечно средно следење*

По средно траење на терапијата од околу 30 месеци и посредно траење на следењето од околу 87 месеци, резултатите покажале дека продолжувањето на терапијата со ексеместан по 2–3 години од адјувантната терапија со тамоксифен била поврзана со клинички и статистички значително подобрување на DFS во споредба со продолжување на терапијата со тамоксифен. Резултатите покажаа дека во периодот на набљудување во оваа студијата Аромасин значително го намалил ризикот од рецидив на карцином на дојка за 16% во споредба со тамоксифен (степен на ризик 0,84;  $p=0,002$ ).

Главна, корисниот ефект на ексеместан во споредба со тамоксифен, а во однос на DFS бил очигледен без оглед на статусот на лимфните јазли или на претходната хемотерапија или на хормонската терапија. Статистичката значајност не е докажана кај неколку подгрупи со мал број пациенти. Тие покажаа тренд во корист на ексеместан кај пациентите со повеќе од 9 позитивни лимфни јазли или со претходна хемотерапија CMF. Кај пациентите со непознат статус на лимфните јазли, со друга претходна хемотерапија, како и со непознат/недостапен статус на претходна хормонска терапија бил забележан статистички незначителен тренд во корист на тамоксифен.

Понатаму, ексеместан, исто така, значително го продолжува преживувањето без појава на карцином на дојка (степен на ризик 0,82;  $p = 0,00263$ ) и преживувањето без појава на далечен рецидив (степен на ризик 0,85;  $p = 0,02425$ ).



Аромасин, исто така, го намалил ризикот од карцином на контралателарната дојка, иако ефектот повеќе не бил статистички значаен за набљудуваниот период од студијата (степен на ризик 0,74;  $p = 0,12983$ ). Во целата популација вклучена во студијата бил забележан тренд на подобро севкупно преживување со ексеместан (373 смртни случаи) во споредба со тамоксифен (420 смртни случаи) со степен на ризик од 0,89 (log-rank-тест:  $p = 0,08972$ ), што претставува намалување на ризикот од смрт за 11% во корист на ексеместан. По приспособување кон претходно специфицираните прогностички фактори (т.е. ER-статус (рецептор на естроген), статус на лимфни јазли, претходна хемотерапија, употреба на HRT (хормонска заменска терапија) и употреба на бисфосфонати) било забележано статистички значајно намалување на ризикот од смрт за 18% (степен на ризик за севкупно преживување 0,82; Wald Chi square-тест:  $p = 0,0082$ ) со ексеместан во споредба со тамоксифен кај целата испитувана популација.

При дополнителна анализа на подгрупата со пациенти со позитивен рецептор на естроген или со непознат статус неприспособениот степен на ризик за севкупно преживување бил 0,86 (log-rank-тест:  $p = 0,04262$ ), што претставува клинички и статистички значајно намалување на ризикот од смрт за 14%.

Резултатите од потстудијата за густината на коските покажале дека терапијата со ексеместан во период од 2 до 3 години по терапија со тамоксифен од 3 до 2 години ја зголемила губитокот на коските во текот на терапијата [средна промена во % од основната вредност за BMD (коскената минерална густина) за 36 месеци: -3,37 (°рбет); -2,96 (цел колк) за ексеместан и -1,29 (°рбет); -2,02 (цел колк) за тамоксифен]. Меѓутоа, кон крајот на периодот од 24 месеци по терапијата имало минимални разлики во промената на BMD (коскената минерална густина) од основната вредност за двете лекувани групи, при што групата на тамоксифен имала делумно поголеми финални намалувања на BMD (коскената минерална густина) на сите места [средна промена во % од основната линија за BMD во периодот од 24 месеци по терапијата: -2,17 (°рбет); -3,06 (цел колк) за ексеместан и -3,44 (°рбет); -4,15 (цел колк) за тамоксифен].

Бројот на сите фрактури пријавени во текот на терапијата и за време на следењето на пациентите бил значително повисок во групата на ексеместан отколку во групата на тамоксифен [169 (7,3%) наспроти 122 (5,2%);  $p = 0,004$ ], но не била забележана разлика во бројот на фрактури пријавени како остеопорозни.

#### *IES 119-месечно финално следење*

По средното траење на терапијата од околу 30 месеци и по средното траење на следењето од 119 месеци, резултатите покажале дека продолжувањето на терапијата со ексеместан по 2–3 години од адјувантната терапија со тамоксифен била поврзана со клинички и статистички значително подобрување на DFS во споредба со продолжувањето на терапијата со тамоксифен. Анализата покажала дека во периодот на набљудување од оваа студија, ексеместан го намалил ризикот од рецидив на карцином на дојка за 14% во споредба со тамоксифен (степен на ризик 0,86;  $p = 0,00393$ ). Корисниот ефект на ексеместан во споредба со тамоксифен, а во однос на DFS, бил очигледен без оглед на статусот на лимфните јазли или на претходната хемотерапија.

Ексеместан, исто така, значително го продолжил преживувањето без појава на карцином на дојка (степен на ризик 0,83;  $p < 0,00152$ ) и преживувањето без појава на далечен рецидив (степен на ризик 0,86;  $p = 0,02213$ ). Ексеместан, исто така, го намалил ризикот од карцином на контралателарната дојка; но, ефектот повеќе не бил статистички значаен (степен на ризик 0,75;  $p = 0,10707$ ).



Во целата популација вклучена во студијата, севкупното преживување не било статистички различно помеѓу двете групи со 467 смртни случаи (19,9%) во групата со ексеместан и 510 смртни случаи (21,5%) во групата со тамоксифен (степен на ризик 0,91;  $p = 0,15737$ , неприспособено за повеќе тестирања). При дополнителната анализа на подгрупата со пациенти со позитивен рецептор на естроген или со непознат статус, неприспособениот степен на ризик за севкупно преживување бил 0,89 (log-rank-тест:  $p = 0,07881$ ) во групата со ексеместан во однос на групата со тамоксифен.

Во целата испитувана популација вклучена во студијата, било забележано статистички значајно намалување на ризикот од смрт за 14% (степен на ризик за OS 0,86; Wald chi square тест:  $p = 0,0257$ ) за ексеместан во споредба со тамоксифен по адаптацијата на претходно определените прогностички фактори (т.е. ER (estrogen receptor) статус, статус на лимфните јазли, претходна хемотерапија, употреба на HRT и употреба на бифосфонати).

Забележана е пониска инциденца на други примарни карциноми (неповрзани со дојките) кај пациентите лекувани со ексеместан во споредба со пациентите лекувани само со тамоксифен (9,9% наспроти 12,4%).

Во главната студија, со средно траење на следењето од 119 месеци кај сите учесници (0–163,94) и средно времетраење на лекувањето со ексеместан од 30 месеци (0–40,41), инциденцата на фрактури на коските била пријавена кај 169 пациенти (7,3%) во групата со ексеместан во споредба со 122 пациенти (5,2%) во групата со тамоксифен ( $p=0,004$ ).

#### Резултати за ефикасноста од IES кај постменопаузални жени со ран карцином на дојка (ITT)

|                                                                 | Бр. на настани |                 | Степен на ризик          |            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|------------|
|                                                                 | Ексеместан     | Тамокси-<br>фен | Степен на ризик          | р-вредност |
| <b>30-месечно средно лекување и 34,5-месечно средно следење</b> |                |                 |                          |            |
| Преживување без појава на болест <sup>a</sup>                   | 213            | 306             | 0,69 (95% CI: 0,58-0,82) | 0,00003    |
| Преживување без појава на карцином на дојка <sup>b</sup>        | 171            | 262             | 0,65 (95% CI: 0,54-0,79) | < 0,00001  |
| Карцином на контралатералната дојка                             | 8              | 25              | 0,32 (95% CI: 0,15-0,72) | 0,00340    |
| Преживување без појава на далечен рецидив <sup>c</sup>          | 142            | 204             | 0,70 (95% CI: 0,56-0,86) | 0,00083    |
| Севкупно преживување <sup>d</sup>                               | 116            | 137             | 0,86 (95% CI: 0,67-1,10) | 0,22962    |
| <b>30-месечно средно лекување и 52-месечно средно следење</b>   |                |                 |                          |            |
| Преживување без појава на болест <sup>a</sup>                   | 354            | 453             | 0,77 (95% CI: 0,67-0,88) | 0,00015    |
| Преживување без појава на карцином на дојка <sup>b</sup>        | 289            | 373             | 0,76 (95% CI: 0,65-0,89) | 0,00041    |
| Карцином на контралатералната дојка                             | 20             | 35              | 0,57 (95% CI: 0,33-0,99) | 0,04158    |
| Преживување без појава на далечен рецидив <sup>c</sup>          | 248            | 299             | 0,83 (95% CI: 0,70-0,98) | 0,02621    |
| Севкупно преживување <sup>d</sup>                               | 222            | 262             | 0,85 (95% CI: 0,71-1,02) | 0,07362    |
| <b>30-месечно средно лекување и 87-месечно средно следење</b>   |                |                 |                          |            |
| Преживување без појава на болест <sup>a</sup>                   | 552            | 641             | 0,84 (95% CI: 0,75-0,94) | 0,002      |
| Преживување без појава на карцином на дојка <sup>b</sup>        | 434            | 513             | 0,82 (95% CI: 0,72-0,94) | 0,00263    |



## Резултати за ефикасноста од IES кај постменопаузални жени со ран карцином на дојка (ITT)

|                                                                | Бр. на настани |            | Степен на ризик          |            |
|----------------------------------------------------------------|----------------|------------|--------------------------|------------|
|                                                                | Ексеместан     | Тамоксифен | Степен на ризик          | р-вредност |
| Карцином на контралатералната дојка                            | 43             | 58         | 0,74 (95% CI: 0,50-1,10) | 0,12983    |
| Преживување без појава на далечен рецидив <sup>c</sup>         | 353            | 409        | 0,85 (95% CI: 0,74-0,98) | 0,02425    |
| Севкупно преживување <sup>d</sup>                              | 373            | 420        | 0,89 (95% CI: 0,77-1,02) | 0,08972    |
| <b>30-месечно средно лекување и 119-месечно средно следење</b> |                |            |                          |            |
| Преживување без појава на болест <sup>a</sup>                  | 672            | 761        | 0,86 (95% CI: 0,77-0,95) | 0,00393    |
| Преживување без појава на карцином на дојка <sup>b</sup>       | 517            | 608        | 0,83 (95% CI: 0,74-0,93) | 0,00152    |
| Карцином на контралатералната дојка                            | 57             | 75         | 0,75 (95% CI: 0,53-1,06) | 0,10707    |
| Преживување без појава на далечен рецидив <sup>c</sup>         | 411            | 472        | 0,86 (95% CI: 0,75-0,98) | 0,02213    |
| Севкупно преживување <sup>d</sup>                              | 467            | 510        | 0,91 (95% CI: 0,81-1,04) | 0,15737    |

CI = интервал на доверба; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = популација за лекување.

a. Преживувањето без појава на болест се дефинира како прва појава на локален или далечен рецидив, карцином на контралатералната дојка или смрт од која било причина.

b. Преживувањето без појава на карцином на дојка се дефинира како прва појава на локален или далечен рецидив, карцином на контралатералната дојка или смрт од карцином на дојка.

c. Преживувањето без појава на далечен рецидив се дефинира како прва појава на далечен рецидив или смрт од карцином на дојка.

d. Севкупното преживување се дефинира како појава на смрт од која било причина.

### Третман на напреднат карцином на дојка

Во рандомизирано, контролирано клиничко испитување, Аромасин во дневна доза од 25 mg покажал статистички значително продолжување на преживувањето, време до прогресија на болест (time to progression-TTP), време до неуспех на лекувањето (time to treatment failure-TTF) во споредба со стандардниот хормонски третман со мегестрол ацетат кај постменопаузални пациенти со напреден карцином на дојка, кој прогредирал по или за време на терапијата со тамоксифен, било како адјувантна терапија или како прва линија за третман на напредната болест.

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

По перорална употреба на Аромасин таблети, ексеместан брзо се апсорбира. Делот од дозата што се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт е висок. Апсолутната биорасположливост кај луѓето не е позната, иако се очекува да биде ограничена поради екстензивниот метаболизам на првото преминување низ хепарот. Сличен ефект довел до апсолутна биорасположливост од 5% кај стаорци и кај кучиња. По еднаквата доза од 25 mg максималната концентрација во плазмата од 18 ng/ml се постигнува по 2 часа. Биорасположливоста на ексеместан се зголемува за 40% кога лекот се зема заедно со храна.

### Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на ексеместан, без корекција за перорална биорасположливост, е околу 20 000 L. Кинетиката е линеарна и полуживотот на елиминација е 24 часа. Врзувањето на ексеместан за плазматските протеини е 90% и не

зависи од концентрацијата. Ексеместан и неговите метаболити не се врзуваат за црвените крвни зрнца.

Ексеместан не се акумулира на неочекуван начин по многукратно дозирање.

#### Елиминација

Ексеместан се метаболизира преку оксидација на метиленската група на позиција 6 со помош на CYP 3A4 изоензим и/или со редукција на 17-кето групата од страна на алдокеторедуктазата, по што следи коњугација. Клиренсот на ексеместан е околу 500 l/h, без корекција за перорална биорасположливост.

Метаболитите се неактивни или помалку активни инхибитори на ароматазата во однос на основниот лек.

Количеството на лекот, кое во непроменет облик се излачува преку урината, изнесува 1% од примената доза. Во урината и во фецесот во тек на една недела се излачуваат еднакви количества (40%)  $^{14}\text{C}$ -означен ексеместан.

#### Посебни популации

##### *Возраст*

Не е забележана значајна корелација меѓу системската експозиција на Аромасин и возраста на индивидуите.

##### *Ренално оштетување*

Кај пациенти со тешко ренално оштетување ( $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min.}$ ), системската експозиција на ексеместан била 2 пати повисока во споредба кај здрави волонтери. Земајќи го во предвид безбедносниот профил на ексеместан, не е потребно прилагодување на дозата.

##### *Хепатално оштетување*

Кај пациенти со умерено или со тешко хепатално оштетување системската експозиција на ексеместан била 2-3 пати повисока во споредба кај здрави волонтери. Земајќи го во предвид безбедносниот профил на ексеместан, не е потребно прилагодување на дозата.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста**

#### Токсиколошки студии

Во студии за токсичноста при повеќекратна администрација кај стаорци и кучиња биле забележани ефекти врз репродуктивните и акцесорните органи, кои главно се должат на фармаколошката активност на ексеместан. Други токсиколошки ефекти (врз црниот дроб, бубрезите или централниот нервен систем) биле забележани само при изложеност на дози значајно повисоки од максималната експозиција кај луѓе, што укажува на малото значење на овој наод за клиничката употреба.

#### Мутагеност

Ексеместан не бил генотоксичен кај бактерии (Ames-ов тест), на V79 клетки од кинески хрчак, во хепатоцити од стаорец или во микронуклеусен тест кај глупци. Иако ексеместан бил кластоген кај лимфоцити *ин vitro*, не бил кластоген во две студии *ин vivo*.

#### Репродуктивна токсичност

Ексеместан бил ембриотоксичен за стаорци и зајаци при нивоа на системска експозиција, слични со оние кои се забележани кај луѓе при употреба на доза од 25 mg/ден. Нема податоци за тератогеност.



## Карциногеност

Во двегодишно испитување за карциногеноста кај женски стаорци, не била забележана појава на тумори, поврзани со лекувањето. Кај машки стаорци, студијата била прекината во 92 недела, поради раната смрт од хронична нефропатија. Во двегодишно испитување за карциногеноста кај глувци, забележана била зголемена инциденца на хепатални неоплазми во двата пола, при средни и високи дози (150 и 450 mg/kg/ден). Ова откритие се смета дека е поврзано со индукцијата на хепатални микрозомални ензими, и овој ефект бил забележан кај глувци, но не и во клинички студии. Зголемена инциденца на ренални тубуларни аденоми, исто така била забележана кај машки глувци при високи дози (450 mg/kg/ден). Оваа промена се смета специфична за овој вид и пол, и настапила при дози кои имаат за последица 63 пати повисока експозиција (изложеноста) на лекот, од онаа која се постигнува при тераписки дози кај луѓе. Ниту еден од овие наоди не се смета за клинички значаен за лекувањето на пациенти со ексеместан.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Таблета (јадро): колоиден хидратиран силициум диоксид; кросповидон; хипромелоза; магнезиум стеарат; манитол; микрокристална целулоза; натриум скробен гликолат (тип А); полисорбат.

Обвивка: хипромелоза; поливинил алкохол; симетикон; макрогол 6000; сахароза; магнезиум карбонат, лесен; титан диоксид; метил-р-хидроксibenзоат (E218); восок од цетилни естри; талк; карнауба восок.

Печатарско мастило: етил алкохол; шелак; железо оксид (E172); титаниум оксид (E171).

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не е апликативно.

### **6.3 Рок на траење**

3 (три) години.

### **6.4 Начин на чување**

Овој лек не бара посебни услови за чување.

**Лекот да се чува на места достапни за деца!**

### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

30 обложени таблети во блистер (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC)/кутија

### **6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали**

Нема посебни упатства за отстранување.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД КОНС ДООЕЛ Скопје  
бул. Александар Македонски 12  
1000 Скопје, Република Северна Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Аромасин 25 mg обложени таблети: 11-10542/4 од 15.10.2018 год.

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И  
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

06.07.2010/15.10.2018 год.

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Мај 2023 год.

