

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PERAMIT[®]

Peramit[®] 25mg filmom obložene tablete
eksemestan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadržava 25 mg eksemestana.
Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Eksemestan je indiciran za adjuvantno liječenje postmenopauzalnih žena s invazivnim karcinomom dojke u ranom stadiju, s pozitivnim estrogenskim receptorima, 2-3 godine nakon početka adjuvantnog liječenja tamoksifenom.

Eksemestan je indiciran za liječenje uznapredovalog karcinoma dojke u žena koje su u prirodnoj ili induciranoj menopauzi i čija je bolest u progresiji nakon antiestrogenog liječenja. Djelotvornost nije ispitana u bolesnica s negativnim statusom estrogenih receptora.

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasle i starije bolesnice

Preporučena doza eksemestana je jedna tableta od 25 mg jedanput na dan, po mogućnosti nakon jela.

U bolesnica s karcinomom dojke u ranom stadiju liječenje treba nastaviti do isteka pet godina kombiniranog sekvencijskog adjuvantnog hormonskog liječenja (tamoksifen i nakon njega eksemestan), ili ga treba okončati ranije, nastupi li recidiv bolesti.

U bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke liječenje eksemestanom treba nastaviti do nastupa vidljive progresije tumora.

Bolesnicama s insuficijencijom jetre ili bubrega dozu ne treba prilagođavati (vidjeti poglavlje 5.2).

Djeca

Davanje djeci se ne preporuča.

4.3. Kontraindikacije

Eksemestan je kontraindiciran u žena s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari, u premenopauzalnih žena, te u trudnoći i za vrijeme dojenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Eksemestan ne treba davati ženama s premenopauzalnim endokrinim statusom. Stoga, kad god je klinički primjereno, treba provjeravati postmenopauzalni status određivanjem razina LH, FSH i estradiola.

Eksemestan treba oprezno davati ženama s oslabljenom funkcijom jetre i bubrega.

Eksemestan je pripravak koji snažno snižava estrogen te je pri njegovoj primjeni zamijećeno smanjivanje mineralne gustoće kostiju i porast učestalosti prijeloma (vidjeti poglavlje 5.1). U žena s osteoporozom, ili rizikom od osteoporoze, treba na pouzdan način prije početka liječenja izmjeriti mineralnu gustoću kostiju denzitometrijom. Premda nema odgovarajućih podataka koji bi upućivali na gubitak mineralne gustoće kostiju uzrokovan primjenom eksemestana, ženama s rizikom treba uvesti liječenje za osteoporozu. Žene koje uzimaju eksemestan treba pažljivo pratiti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci *in vitro* pokazali su da se eksemestan metabolizira izoenzimom (CYP) 3A4 citokroma P450 i aldoreduktazama (vidjeti poglavlje 5.2) i da ne inhibira nijedan od glavnih CYP izoenzima. U kliničkom ispitivanju farmakokinetike, inhibicija CYP 3A4 ketokonazolom nije značajnije utjecala na farmakokinetiku eksemestana.

U ispitivanju interakcije s rifampicinom, snažnim induktorom CYP 450, pri dozi od 600 mg na dan, kao i pri jednokratnoj dozi eksemestana od 25 mg, AUC eksemestana smanjila se za 54 %, a C_{max} za 41 %. Budući da klinički značaj te interakcije nije ispitan, valja imati na umu da se djelotvornost eksemestana može smanjiti pri njegovoj istodobnoj primjeni s lijekovima

poput rifampicina, antikonvulziva (npr. fenitoin i karbamazepin) i biljnih pripravaka koji sadržavaju *Hypericum perforatum* (gospina trava), za koje se zna da induciraju CYP3A4.

Eksemestan treba oprezno davati istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP3A4, a imaju usku terapijsku širinu. Nema kliničkih iskustava s primjenom eksemestana istodobno s drugim protutumorskim lijekovima.

Eksemestan ne treba davati istodobno s lijekovima koji sadržavaju estrogen jer bi se time poništilo njegovo farmakološko djelovanje.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti eksemestanu u trudnoći. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3). Stoga je eksemestan kontraindiciran u trudnica.

Dojenje

Ne zna se izlučuje li se eksemestan u majčino mlijeko. Trudnice ne smiju uzimati eksemestan.

Žene s perimenopauzalnim statusom i one u reproduktivnoj dobi

Liječnik mora raspraviti o nužnosti provođenja primjerene kontracepcije sa ženama koje mogu zatrudnjeti, uključujući perimenopauzalne žene i one koje su nedavno postale postmenopauzalne, sve dok se u potpunosti ne uspostavi njihov postmenopauzalni status (vidjeti poglavlja 4.3. «Kontraindikacije» i 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Pri uzimanju lijeka prijavljeni su pospanost, sanjivost, astenija i omaglica. Bolesnice treba upozoriti da njihove fizičke i/ili mentalne sposobnosti potrebne za rad na strojevima i upravljanje vozilima mogu biti umanjene ako uzimaju eksemestan.

4.8. Nuspojave

Eksemestan se općenito dobro podnosi u svim kliničkim ispitivanjima provedenima s tim lijekom u standardnoj dozi od 25 mg/dan, a nuspojave su obično bile blage do umjerene.

Stopa odustajanja od liječenja zbog nuspojava među bolesnicama s karcinomom dojke u ranom stadiju, koje su primale eksemestan kao adjuvantno liječenje nakon početnog liječenja

tamoksifenom, iznosila je 7,4 %. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su valovi vrućine (22 %), artralgija (18 %) i umor (16 %).

Ukupna stopa odustajanja od liječenja zbog nuspojava u cijeloj populaciji bolesnica s karcinomom dojke iznosila je 2,8 %. Najčešće prijavljivane nuspojave bile su valovi vrućine (14 %) i mučnina (12 %).

Većina nuspojava može se pripisati normalnim farmakološkim posljedicama nedostatka estrogena (npr. valovi vrućine).

U tablici niže nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet navedene se prema organskim sustavima. Prema učestalosti su razvrstane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$); nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti).

Prijavljene nuspojave u nastavku su navedene prema organskim sustavima i učestalosti.

<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
<i>Često</i>	Anoreksija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
<i>Vrlo često</i>	Nesanica
<i>Često</i>	Depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
<i>Vrlo često</i>	Glavobolja
<i>Često</i>	Glavobolja, sindrom karpalnog kanala
<i>Manje često</i>	Sanjivost
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
<i>Vrlo često</i>	Valovi vrućine
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
<i>Vrlo često</i>	Mučnina
<i>Često</i>	Bol u trbuhu, povraćanje, zatvor, dispepsija, proljev
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
<i>Vrlo često</i>	Pojačano znojenje
<i>Često</i>	Osip, alopecija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	

<i>Vrlo često</i>	Bol u zglobovima i mišićima/kostima ^(*)
<i>Često</i>	Osteoporoza, prijelom
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
<i>Vrlo često</i>	Umor
<i>Često</i>	Bol, periferni edem
<i>Manje često</i>	Astenija

(*) Uključujući artralgijsku i, manje često, bol u udovima, osteoartritis, bol u leđima, artritis, mijalgiju i ukočenost zglobova.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Bilo je rijetkih prijava trombocitopenije i leukopenije u bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke. Sporadično smanjenje broja limfocita uočeno je u oko 20 % bolesnica s koje su primale eksemestan, napose u bolesnica s od ranije prisutnom leukopenijom; no srednje vrijednosti limfocita u tih se bolesnica nisu značajno mijenjale tijekom vremena, a nije uočen ni posljedični porast učestalosti virusnih infekcija. Te nuspojave nisu zamijećene u ispitivanjima bolesnica s karcinomom dojke u ranom stadiju.

Poremećaji jetre i žuči

Zamijećen je porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije, uključujući enzime, bilirubin i alkalnu fosfatazu.

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaji jetre i žuči:

Hepatitis, kolestatski hepatitis.

Budući da su prijave nuspojava bile spontane, a veličina populacije nepoznata, učestalost nuspojava nije se mogla pouzdano izračunati, a ni dokazati njihova uzročna povezanost s primjenom eksemestana.

4.9. Predoziranje

U kliničkim se ispitivanjima davalo do 800 mg eksemestana u jednokratnoj dozi zdravim ženama-dobrovoljcima i do 600 mg na dan postmenopausalnim bolesnicama s uznapredovalim karcinomom dojke; te su se doze dobro podnosile. Nije poznato kolika je jednokratna doza eksemestana koja bi mogla prouzročiti za život opasne simptome. U štakora

i pasa uočena je smrtnost pri jednokratnoj peroralnoj dozi 2000 do 4000 puta većoj od preporučene za čovjeka, računano po mg/m². Nema specifičnog antidota za predoziranje, i liječenje mora biti simptomatsko. Indicirana je opća potporna skrb, uključujući učestalu provjeru životnih znakova i pažljivo promatranje bolesnice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

L02BG06 – Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; Endokrina terapija; Antagonisti hormona; Inhibitori enzima.

Eksemestan je ireverzibilni, steroidni inhibitor aromataze, strukturno srodan prirodnom supstratu androstendionu. U postmenopauzalnih se žena estrogeni stvaraju prvenstveno pretvorbom androgena u estrogene, posredstvom enzima aromataze u perifernim tkivima. Sprječavanje proizvodnje estrogena inhibicijom enzima aromataze djelotvoran je i selektivan način liječenja hormonski ovisnog karcinoma dojke u postmenopauzalnih žena. U postmenopauzalnih je žena peroralno primijenjeni eksemestan značajno smanjio koncentracije estrogena u serumu već pri dozi od 5 mg, a najveća je supresija (>90 %) postignuta dozama od 10 do 25 mg. U postmenopauzalnih žena s karcinomom dojke koje su uzimale dnevnu dozu od 25 mg, aromatizacija na razini cijelog tijela smanjena je za 98 %.

Eksemestan ne iskazuje ni progestagenu ni estrogenu aktivnost. Zamijećena je slaba androgena aktivnost, vjerojatno posredovana 17-hidro derivatom, uglavnom pri velikim dozama. U ispitivanjima s višekratnim dnevnim dozama, eksemestan nije imao mjerljivih učinaka na biosintezu kortizola ni aldosterona u nadbubrežnim žlijezdama, mjerenih prije i nakon provokacije ACTH-om, čime je dokazana njegova selektivnost u odnosu na druge enzime uključene u sintezu steroida.

Stoga glukokortikoide ni mineralokortikoide ne treba nadomještati. Slab porast razina LH i FSH, neovisan o dozi, uočen je i pri malim dozama; taj se učinak, međutim, očekuje od farmakološke skupine kojoj ovaj lijek pripada, a vjerojatno je posljedica negativne povratne sprege na razini hipofize, zbog sniženih razina estrogena, čime se stimulira lučenje gonadotropina iz hipofize postmenopauzalnih žena.

Adjuvantno liječenje raka dojke u ranom stadiju

U multicentričnom, randomiziranom, dvostrukoslijepom ispitivanju koje je obuhvatilo 4724 postmenopauzalne bolesnice s primarnim karcinomom dojke s pozitivnim estrogenim

receptorima ili s nepoznatim receptorskim statusom, bolesnice koje su bile bez bolesti tijekom 2 do 3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom, randomizirane na liječenje eksemestanom (25 mg na dan) ili tamoksifenom (20 ili 30 mg na dan) tijekom 3 do 2 godine, kako bi hormonsko liječenje primale ukupno 5 godina.

Nakon liječenja čiji je medijan iznosio oko 30 mjeseci, a medijan praćenja oko 52 mjeseca, rezultati su pokazali da je sekvencijsko liječenje eksemestanom, nakon 2 do 3 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom, bilo povezano s klinički i statistički značajnim produženjem razdoblja bez bolesti (disease-free survival, DFS) u usporedbi s nastavkom liječenja tamoksifenom. Analiza je pokazala da je u razdoblju praćenja eksemestan, u usporedbi s tamoksifenom, smanjio rizik od recidiva karcinoma dojke za 24 % (omjer rizika = 0,76; $p = 0,00015$). Povoljni učinak eksemestana na DFS u usporedbi s tamoksifenom očitovao se bez obzira na status limfnih čvorova ili prethodnu kemoterapiju.

Eksemestan je značajno smanjio i rizik od karcinoma kolateralne dojke (omjer rizika = 0,57; $p = 0,04158$).

Trend ka boljem preživljenju pri uzimanju eksemestana (222 smrtna slučaja) u usporedbi s tamoksifenom (262 smrtna slučaja) uočen je i u cijele ispitivane populacije, pri čemu je omjer rizika iznosio 0,85 (log-rank test, $p = 0,07362$), što znači da je rizik od smrti pri uzimanju eksemestana smanjen za 15 %. Nakon korekcije s obzirom na prethodno definirane prognostičke čimbenike (tj. status estrogenih receptora [ER], status limfnih čvorova, prethodna kemoterapija, hormonsko nadomjesno liječenje [*hormonal replacement therapy*, HRT] i uzimanje bisfosfonata), pokazalo se da je uzimanjem eksemestana rizik od smrti statistički značajno smanjen za 23 % (omjer rizika za preživljenje = 0,77; Waldov X^2 -test, $p = 0,0069$).

Dodatnom analizom podskupine bolesnica s pozitivnim estrogenim receptorima ili nepoznatim receptorskim statusom, nekorrigirani omjer rizika za preživljenje iznosio je 0,84 (log-rank test, $p = 0,04250$), što znači klinički i statistički značajno smanjenje rizika od smrti za 17 %.

Rezultati ispitivanja kakvoće kostiju pokazali su da se u bolesnica koje su primale eksemestan nakon 2 do 3 godine liječenja tamoksifenom, umjereno smanjila mineralna gustoća kostiju. U cijele ispitane populacije, pojavnost prijeloma tijekom 30 mjeseci liječenja bila je veća u bolesnica koje su uzimale eksemestan, u usporedbi s onima koje su uzimale tamoksifen (4,5 % vs. 3,3 %, $p = 0,038$).

Rezultati ispitivanja kakvoće endometrija pokazuju da se nakon 2 godine liječenja debljina endometrija uzimanju eksemestana smanjila za 33 % u usporedbi s uzimanjem tamoksifena,

pri uzimanju kojega nije bilo vidljivih promjena debljine endometrija. Zadebljanja endometrija, prijavljena na početku uzimanja eksemestana, kasnije su se izgubila (< 5 mm) u 54 % bolesnica.

Liječenje uznapredovalog karcinoma dojke

Randomizirano, recenzirano, nadzirano kliničko ispitivanje eksemestana u dnevnoj dozi od 25 mg pokazalo je statistički značajno duže preživljenje, duže vrijeme do progresije bolesti (*time to progression, TTP*) i duže vrijeme do neuspjeha liječenja (*time to treatment failure, TTF*) u usporedbi sa standardnim hormonskim liječenjem megestrol acetatom u postmenopauzalnih bolesnica s uznapredovalim karcinomom dojke u kojih je progresija bolesti nastupila nakon, ili tijekom liječenja tamoksifenom kao adjuvantnim liječenjem ili kao liječenjem prvog izbora za uznapredovalu bolest.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Eksemestan se nakon peroralne primjene brzo apsorbira. U probavnom se sustavu apsorbira velik dio uzete doze. Ne zna se kolika je apsolutna bioraspoloživost u ljudi, premda se uzima da je ograničena opsežnim učinkom prvog prolaska kroz jetru. Zbog sličnog je učinka apsolutna bioraspoloživost u štakora i pasa iznosila 5 %. Nakon jednokratne doze od 25 mg, maksimalna se razina u plazmi od 18 ng/ml postiže nakon 2 sata. Istodobnim uzimanjem hrane bioraspoloživost se povećava za 40 %.

Distribucija

Volumen distribucije eksemestana, koji nije korigiran za bioraspoloživost pri peroralnoj primjeni, iznosi oko 20.000 l. Kinetika je linearna, a terminalno vrijeme polueliminacije je 24 sata. Vežanje na proteine iznosi 90 % i ne ovisi o koncentraciji. Eksemestan ni njegovi metaboliti ne vežu se na eritrocite.

Eksemestan se nakon opetovanih doza ne nakuplja na neočekivani način.

Metabolizam i izlučivanje

Eksemestan se metabolizira oksidacijom metilenske skupine na položaju 6 posredstvom izoenzima CYP 3A4 i/ili redukcijom 17-keto skupine posredstvom aldoreduktaze, nakon čega uslijedi konjugacija. Klirens eksemestana, bez korekcije za bioraspoloživost pri peroralnoj primjeni je oko 500 l/min.

Metaboliti su nedjelatni, ili aromatazu inhibiraju slabije od matičnog spoja.

U urin se u nepromijenjenu obliku izluči 1 % doze. ¹⁴C-eksemestan se unutar tjedan dana u urin i u feces izlučio u podjednakim količinama.

Posebne populacije

Dob

Nije bilo značajne korelacije između sistemne izloženosti eksemestanu i dobi ispitanica.

Insuficijencija bubrega

U bolesnica s jako oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) sistemna izloženost eksemestanu bila je dvostruko veća u usporedbi sa zdravim ispitanicima-dobrovoljcima.

Imajući u vidu profil neškodljivosti eksemestana, dozu ne treba prilagođavati.

Insuficijencija jetre

U bolesnica s umjereno do jako oslabljenom funkcijom jetre izloženost eksemestanu bila je 2 – 3 puta veća nego u zdravih ispitanica-dobrovoljaca. Imajući u vidu profil neškodljivosti eksemestana, dozu ne treba prilagođavati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja

Nalazi toksikoloških ispitivanja opetovanih doza u štakora i pasa općenito su se mogli pripisati farmakološkoj aktivnosti eksemestana, poput učinaka na reproduksijske i akcesorne organe. Ostali toksikološki učinci (na jetru i na središnji živčani sustav) uočeni su samo pri izloženosti značajno većoj od one pri najvećoj izloženosti u ljudi, što upućuje na to su da ti učinci od malog značaja za kliničku primjenu.

Mutagenost

Eksemestan se nije pokazao genotoksičnim za bakterije (Amesov test), V79 stanice Kineskog hrčka, hepatocite štakora, ni u testu mišjih mikronukleusa. Premda se pokazao klastogeničnim za limfocite *in vitro*, eksemestan nije pokazao klastogeno djelovanje u dva ispitivanja *in vivo*.

Reproduksijska toksičnost

Eksemestan se pokazao embriotoksičnim za štakore i kuniće pri sistemnoj izloženosti koja je bila slična onoj u ljudi pri dozi od 25 mg/dan. Nije bilo znakova teratogenosti.

Kancerogenost

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u ženki štakora nije bilo pojave tumora povezanih s primjenom lijeka. Ispitivanje u štakora prekinuto je nakon 92 tjedna zbog prijevremenog uginuća uzrokovanog kroničnom nefropatijom. U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u miševa uočen je porast pojavnosti novotvorina jetre u oba spola pri srednjim i velikim dozama (150 i 450 mg/kg/dan). Drži se da je taj nalaz povezan s indukcijom mikrosomskih enzima jetre, pri čemu je taj učinak uočen u miševa ali ne i u kliničkim ispitivanjima. Zabilježen je i porast pojavnosti adenoma bubrežnih kanalića u mužjaka štakora pri velikoj dozi (450 mg/kg/dan). Ta se promjena drži specifičnom za spol i nastupila je pri dozi pri kojoj je izloženost bila 63 puta veća od one pri terapijskim dozama za ljude. Nijedan od tih učinaka ne drži se klinički značajnim za liječenje bolesnica eksemestanom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Manitol

Kopovidon, vrste A

Krospovidon, vrste A

Celuloza, mikrokristalična, silikanizirana

Celuloza, mikrokristalična

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,

Natrijev škroboglikolat vrste A

Magnezijev stearat

Voda, pročišćena

Ovojnica:

Advantia Prime White 190100BA01 (otopina za oblaganje) sastoji se od:

- Hipromeloza 6cp
- Makrogol 400 (Polietilenglikol 400)
- Titanijev dioksid (E171)

Voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih uvjeta čuvanja

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

30 (3x10) filmom obloženih tableta u blisteru (PVC/PVdC//Al), u kutiji

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Pliva Hrvatska d.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zageb, Republika Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Pliva Hrvatska d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Republika Hrvatska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.1-611-38/10 od 01.06.2011.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETAKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Oktobar, 2010.