

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aromasin 25 mg tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: eksemestaani.

Yksi päällystetty tabletti sisältää 25 mg eksemestaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 30,2 mg sakkaroosia ja 0,003 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E 218).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Pyöreä, kaksoiskupera, lähes valkoinen päällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 7663.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aromasin on tarkoitettu estrogeenireseptoripositiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liittämissä hoitoon postmenopausaalisille naisille, joita on ensin hoidettu tamoksifeenilla 2–3 vuoden ajan.

Aromasin on tarkoitettu pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon potilaille, jotka ovat luonnollisessa tai indusoidussa postmenopausaalisessa vaiheessa ja joilla syöpä on edennyt antiestrogenihoidon jälkeen. Tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden estrogeenireseptoristatus on negatiivinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Aromasin-valmisteen suositusannos on yksi 25 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa mieluiten aterian jälkeen.

Varhaisvaiheen rintasyövässä Aromasin-hoitoa jatketaan, kunnes sekventiaalisen liittämissä hoidon (tamoksifeeni ja Aromasin) kokonaiskesto on 5 vuotta. Hoito lopetetaan aiemmin, jos potilaalla ilmenee kasvainrelapsi.

Pitkälle edenneessä rintasyövässä Aromasin-hoitoa jatketaan, kunnes taudin eteneminen on ilmeistä.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Käyttö premenopausaalisilla, raskaana olevilla tai imettävillä naisilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aromasin-valmistetta ei saa antaa premenopausaalisille potilaille. Siksi postmenopausaalinen status on varmistettava aina, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista mittaamalla LH-, FSH- ja estradiolipitoisuudet.

Varovaisuutta on noudatettava Aromasin-valmisteen käytössä potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Aromasin-tabletit sisältävät sakkaroosia, minkä vuoksi niitä ei tule antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkaroosiglukosidaasi-isomaltasain puutos.

Aromasin-tabletit sisältävät metyyli parahydroksibentsoattia, joka voi aiheuttaa allergiareaktioita (ilmenevät mahdollisesti viivästyneesti).

Aromasin on estrogeenitasoja voimakkaasti alentava lääkevalmiste. Sen käytön jälkeen on todettu luun mineraalitiheyden (BMD) pienenemistä ja luunmurtumien lisääntymistä (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on luukato tai sen riski, Aromasin-liitännäishoitoa aloitettaessa lähtötilanteen luun mineraalitiheys on arvioitava nykyisten kliinisten ohjeistojen ja käytäntöjen mukaisesti. Edennyttä tautia sairastavilla potilailla on harkittava tapauskohtaisesti, tarvitaanko luun mineraalitiheyden mittausta. Vaikka saatavilla ei ole riittävästi tietoja osteoporoosihoidon vaikutuksista Aromasin-valmisteen aiheuttamaan luun mineraalitiheyden pienenemiseen, Aromasin-valmisteella hoidettuja potilaita on seurattava tarkoin ja riskipotilailla on aloitettava osteoporoosin hoito tai profylaktinen hoito.

Ennen aromataasinestäjähoidon aloittamista on harkittava 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden rutiininomaista määrittystä, koska varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla naisilla esiintyy yleisesti vakavaa puutosta. D-vitamiinin puutoksesta kärsivien naisten tulisi saada D-vitamiinilisää.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -näytön perusteella valmiste metaboloituu sytokromi P450 CYP3A4 -entsyymien ja aldo-ketoreduktaasien (ks. kohta 5.2) kautta eikä estä tärkeimpiä CYP-isoentsyymejä. Eräässä kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa CYP3A4:n spesifinen esto ketokonatsolilla ei vaikuttanut merkitsevästi eksemestaatin farmakokinetiikkaan.

Kun yhteisvaikutustutkimuksessa annettiin CYP450:tä potentisti indusoivaa rifampisiinia 600 mg vuorokaudessa ja 25 mg:n kerta-annos eksemestaania, eksemestaatin AUC-arvo pieneni 54 % ja C_{max} 41 %. Koska tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole arvioitu, on mahdollista, että samanaikaisesti annetut CYP3A4:ää tunnetusti indusoivat lääkevalmisteet, kuten rifampisiini, antikonvulsiiiviset lääkeaineet (esim. fenytoiini ja karbamatsepiini) ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet, heikentävät Aromasin-valmisteen tehoa.

Varovaisuutta on noudatettava Aromasin-valmisteen käytössä yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja joiden terapeuttinen ikkuna on pieni. Aromasin-valmisteen ja muiden syöpälääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä kokemusta.

Aromasin-valmistetta ei saa antaa yhdessä estrogeenia sisältävien lääkkeiden kanssa, koska ne kumoaisivat sen farmakologisen vaikutuksen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaisista Aromasin-altistuksista ei ole saatavana kliinisiä tutkimustietoja. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi Aromasin on vasta-aiheista raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eksemestaani ihmisen rintamaitoon. Aromasin-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Perimenopausaaliset naiset tai hedelmällisessä iässä olevat naiset

Lääkärin on keskusteltava riittävän raskaudenehkäisyn välttämättömyydestä sellaisten naisten kanssa, jotka ovat hedelmällisessä iässä, mukaan lukien naiset, jotka ovat perimenopausaalisia tai jotka ovat muuttuneet äskettäin postmenopausaalisiksi, kunnes heidän postmenopausaalinen statusensa on täysin varmistettu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Eksemestaanilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Eksemestaanin käytön yhteydessä on raportoitu tokkuraisuutta, uneliaisuutta, voimattomuutta ja huimausta. Potilasta on varoitettava, että tällaiset oireet voivat ilmetessään heikentää koneiden käyttämisessä ja ajoneuvon kuljettamisessa tarvittavaa fyysistä ja/tai henkistä suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Aromasin oli yleensä hyvin siedetty kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin Aromasin-valmisteen vakioannoksella 25 mg/vrk: haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,4 % varhaisvaiheen rintasyöpäpotilaista, jotka saivat Aromasin-liitännäishoitoa ensin annetun tamoksifeeni-liitännäishoidon jälkeen. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat kuumat aallot (22 %), nivelkipu (18 %) ja väsymys (16 %).

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 2,8 % kaikista niistä potilaista, joiden rintasyöpä oli pitkälle edennyt. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat kuumat aallot (14 %) ja pahoinvointi (12 %).

Useimmat haittavaikutukset johtuvat estrogeenipuutoksen normaaleista farmakologisista seurauksista (esim. kuumat aallot).

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on listattu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (esiintyvyyttä ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Veri ja imukudos:

Hyvin yleinen

Yleinen

Tuntematon

Leukopenia^(**)

Trombosytopenia^(**)

Lymfosyttimäärän lasku^(**)

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen

Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitseminen:*Yleinen*

Ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt:*Hyvin yleinen*

Masennus, unettomuus

Hermosto:*Hyvin yleinen**Yleinen**Harvinainen*

Päänsärky, heitehuimaus

Rannekanavaoireyhtymä, parestesia

Uneliaisuus

Verisuonisto:*Hyvin yleinen*

Kuumat aallot

Ruoansulatuselimistö:*Hyvin yleinen**Yleinen*

Vatsakipu, pahoinvointi

Oksentelu, ripuli, ummetus, ruoansulatushäiriöt

Maksa ja sappi:*Hyvin yleinen**Harvinainen*

Maksaentsyymien nousu, veren bilirubiinin nousu, veren AFOS-arvon nousu

Hepatiitti^(†), kolestaattinen hepatiitti^(†)**Iho ja ihonalainen kudus:***Hyvin yleinen**Yleinen**Harvinainen*

Lisääntynyt hikoilu

Hiustenlähtö, ihottuma, urtikaria, kutina

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi^(†)**Luusto, lihakset ja sidekudos:***Hyvin yleinen**Yleinen*Nivelkipu ja tuki- ja liikuntaelinten kivut^(*)

Luunmurtuma, luukato

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*Hyvin yleinen**Yleinen*

Kipu, väsymys

Ääreisturvotus, voimattomuus

(*) Sisältää: nivelkipu ja harvemmin raajakipu, nivelrikko, selkäkipu, artriitti, lihaskipu ja niveljäykkyys.

(**) Pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavilla on harvoin ilmoitettu trombosytopeniaa ja leukopeniaa.

Ajoittaista lymfosyyttimäärän vähenemistä on havaittu noin 20 %:lla Aromasin-valmistetta saaneista potilaista, erityisesti niillä, joilla oli jo ennestään lymfosytopenia. Näiden potilaiden keskimääräiset lymfosyytti-arvot eivät kuitenkaan muuttuneet merkitsevästi ajan myötä eikä vastaavaa lisäystä virusinfektioiden määrässä havaittu.

Tällaisia vaikutuksia ei ole havaittu potilailla varhaisvaiheen rintasyövän hoitotutkimuksissa.

^(†) Esiintymistiheys laskettu 3/X-säännöllä.

Alla olevassa taulukossa on esitetty syy-yhteydestä riippumatta ne ennalta määritellyt haittatapahtumat ja sairaudet, joita tutkimushoitoa saaneet potilaat ilmoittivat tutkimuksen aikana ja vielä tutkimushoidon päättymistä seuranneen 30 päivän seurannan aikana varhaisvaiheen rintasyövän hoitotutkimuksessa (IES, Intergroup Exemestane Study).

Haittatapahtumat ja sairaudet	Eksemestaani (n = 2249)	Tamoksifeeni (n = 2279)
Kuumat aallot	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Väsymys	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Päänsärky	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Unettomuus	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Lisääntynyt hikoilu	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologiset haitat	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Heitehuimaus	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Pahoinvointi	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Luukato	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Verenvuoto emättimestä	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Muu primaarisyöpä	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Oksentelu	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Näkökyvyn häiriö	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolia	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporoottinen murtuma	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Sydäninfarkti	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

IES-tutkimuksessa iskeemisiä sydäntapahtumia esiintyi eksemestaaniyryhmässä 4,5 %:lla ja tamoksifeeniyryhmässä 4,2 %:lla. Yhdenkään yksittäisen sydän- ja verisuonitapahtuman suhteen ei huomattu mitään merkittäviä eroja, ei myöskään kohonneen verenpaineen (9,9 % vs 8,4 %), sydäninfarktin (0,6 % vs 0,2 %) tai sydämen vajaatoiminnan (1,1 % vs 0,7 %) suhteen.

IES-tutkimuksessa eksemestaaniin liittyi suurempi hyperkolesterolemian esiintymistiheys kuin tamoksifeeniin (3,7 % vs 2,1 %).

Erillisessä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa mukana olleilla postmenopausaalisilla naisilla oli matalan riskin varhaisvaiheen rintasyöpä, 73 sai eksemestaania ja 73 lumelääkettä 24 kuukauden ajan. Plasman HDL-kolesterolipitoisuus pieneni eksemestaaniyryhmässä keskimäärin 7–9 % kun taas lumelääkeryhmässä se suureni 1 %. Lisäksi apolipoproteiini A1 pieneni eksemestaaniyryhmässä 5–6 % ja lumelääkeryhmässä 0–2 %. Vaikutus muihin analysoituihin lipidiparametreihin (kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, triglyseridit, apolipoproteiini B ja lipoproteiini A) oli hyvin samankaltainen näissä kahdessa hoitoryhmässä. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

IES-tutkimuksessa mahahaavaa todettiin hieman enemmän eksemestaaniyryhmässä kuin tamoksifeeniyryhmässä (0,7 % vs < 0,1 %). Suurin osa eksemestaaniyryhmän potilaista, joilla oli mahahaava, sai samanaikaista hoitoa tulehduskipulääkkeillä ja/tai heillä oli ollut mahahaava aiemminkin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa Aromasin-valmistetta on annettu enintään 800 mg kerta-annoksena vapaaehtoisille terveille naisille ja enintään 600 mg/vrk postmenopausaalisille naisille, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Molemmat annostukset olivat hyvin siedettyjä. Aromasin-valmisteen mahdollisesti hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa kerta-annosta ei tunneta. Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuolleisuutta sen jälkeen, kun rotille annettiin suun kautta 2 000 ja koirille 4 000 kertaa suurempia kerta-annoksia kuin mitä ihmiselle suositellaan mg/m²:n perusteella. Yliannostukseen ei ole spesifistä antidoottia, vaan hoito on oireenmukaista. Potilaalle tulisi antaa yleistä tukihoidoa, johon kuuluu peruselintoimintojen tiivis seuranta ja potilaan jatkuva tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: steroidaalinen aromataasinessäjä, antineoplastinen aine
ATC-koodi: L02BG06

Vaikutusmekanismi

Eksemestaani on irreversiibeli steroidaalinen aromataasinessäjä, joka on rakenteellisesti sukua aromataasin luonnolliselle substraatille, androsteenidionille. Postmenopausaalisella naisella estrogeenejä muodostuu lähinnä siten, että androgeenit konvertoituvat aromataasientsyymien avulla estrogeeneiksi perifeerisissä kudoksissa. Estrogeenien deprivatio aromataasin eston kautta on hormonista riippuvaisen rintasyövän tehokas ja selektiivinen hoito postmenopausaalisille naisille. Suun kautta annettu Aromasin pienensi merkittävästi seerumin estrogeenipitoisuutta postmenopausaalisilla naisilla jo 5 mg:n annoksesta lähtien. Maksimaalinen suppressio (> 90 %) saavutettiin, kun annos oli 10–25 mg. Niillä postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla, jotka saivat 25 mg Aromasin-valmistetta vuorokaudessa, koko elimistön aromatisaatio väheni 98 %.

Eksemestaanilla ei ole progestogeenista eikä estrogeenista vaikutusta. Vähäistä androgeenista vaikutusta, joka luultavasti johtuu 17-hydrojohdoksesta, on havaittu lähinnä suurilla annoksilla. Tutkimuksissa, joissa Aromasin-valmistetta annettiin useita kertoja vuorokaudessa, valmistella ei todettu mitattavissa olevaa vaikutusta lisämunuaiskuoren kortisoli- ja aldosteronisynteesiin ennen ACTH-rasituskoetta eikä sen jälkeen. Tämä osoittaa, että Aromasin on selektiivinen muiden steroidien muodostumiseen osallistuvien entsyymien suhteen.

Glukokortikoidi- tai mineralokortikoidikorvaushoitoa ei siis tarvita. Annoksesta riippumatonta seerumin LH- ja FSH-tasojen lievää kohoamista on havaittu myös pienillä annoksilla. Tämä vaikutus on kuitenkin odotetunlainen tässä lääkeaineryhmässä ja johtuu luultavasti aivolisäkkeen tasolla tapahtuvasta palautteesta, kun aivolisäkkeen gonadotropiinieritystä myös postmenopausaalisessa vaiheessa stimuloivien estrogeenien pitoisuus pienenee.

Kliininen teho ja turvallisuus

Varhaisvaiheen rintasyövän liittämissähoito

Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa IES-monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 4 724 postmenopausaalista potilasta, joiden primaarinen rintasyöpä oli estrogeenireseptoristatukseltaan joko positiivinen tai tuntematon, 2–3 vuoden ajan tamoksifeenilla toteutetun liittämissähoiton jälkeen tautivapaina olleet potilaat satunnaistettiin saamaan 3–2 vuotta Aromasin-valmistetta (25 mg/vrk) tai tamoksifeenia (20 tai 30 mg/vrk), niin että hormonihoidon kokonaiskesto oli 5 vuotta.

IES-tutkimuksen 52 kuukauden (mediaani) seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 52 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liittämissähoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2–3 vuoden jälkeen Aromasin-valmisteseen, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun

tutkimusjakson aikana Aromasin pienensi rintasyövän uusiutumiskäyttöä 24 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitiheyksien suhde 0,76; p = 0,00015). Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinaikaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta solunsalpaajahoidosta riippumatta.

Aromasin pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä merkittävästi (riskitiheyksien suhde 0,57; p = 0,04158).

Koko tutkimusjoukossa kokonaiselinajan havaittiin paranevan eksemestaaniiryhmässä (222 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniiniryhmään (262 kuolemantapausta), riskitiheyksien suhde 0,85 (log-rank-testi: p = 0,07362), mikä merkitsee kuolemanriskin pienenemistä 15 %:lla eksemestaaniin eduksi. Eksemestaaniin todettiin pienentävän kuolemanriskiä tilastollisesti merkitsevästi 23 % (kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde 0,77; Waldin khii² -testi: p = 0,0069) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatustilanne, aiempi solunsalpaajahoido, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu.

Tärkeimmät 52 kuukauden tehoa koskevat tulokset kaikilla potilailla (intention-to-treat) ja estrogeenireseptoriposiitivisilla potilailla

Päätetapahtuma Populaatio	Eksemestaani Tapahtumia/n (%)	Tamoksifeeni Tapahtumia/n (%)	Riskitiheyksien suhde (95 % CI)	p-arvo*
Tautivapaa elinaika^a				
Kaikki potilaat	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ potilaat	289/2023 (14,3 %)	370/2021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Kontralateraalisen rinnan syöpä				
Kaikki potilaat	20/2352 (0,9 %)	35/2372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ potilaat	18/2023 (0,9 %)	33/2021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Rintasyöpävapaa elinaika^b				
Kaikki potilaat	289/2352 (12,3 %)	373/2372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ potilaat	232/2023 (11,5 %)	305/2021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Metastasoinnista vapaa elinaika^c				
Kaikki potilaat	248/2352 (10,5 %)	297/2372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ potilaat	194/2023 (9,6 %)	242/2021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Kokonaiselinajaika^d				
Kaikki potilaat	222/2352 (9,4 %)	262/2372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ potilaat	178/2023 (8,8 %)	211/2021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank-testi; ER+ potilaat = estrogeenireseptoriposiitiiviset potilaat

^a Tautivapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema

^b Rintasyöpävapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai rintasyöpäkuolema

^c Metastasoinnista vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa etäpesäkkeenä tai rintasyöpäkuolema

^d Kokonaiselinajaika = mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

Lisäanalyysissä, johon otettiin mukaan potilaat, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde oli 0,83 (log-rank-testi:

$p = 0,04250$). Tämä tarkoittaa, että kuolemanriski pieneni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 17 %.

Tulokset luustoa koskeneesta IES-alatutkimuksesta osoittavat, että 2–3 vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen Aromasin-valmisteella hoidetuilla naisilla luun mineraalitiheys pieneni kohtalaisesti. Koko tutkimusta tarkasteltaessa 30 kuukauden hoitajakson aikana ilmennyt luunmurtumien esiintymistiheys oli suurempi Aromasin-potilailla kuin tamoksifeenipotilailla (4,5 % vs 3,3 %, $p = 0,038$).

Tulokset kohdun limakalvoa koskeneesta IES-alatutkimuksesta osoittavat, että 2 hoitovuoden jälkeen kohdun limakalvo oheni (mediaani) 33 % Aromasin-potilailla, kun taas tamoksifeenipotilailla ei ilmennyt huomattavaa vaihtelua. Tutkimushoidon alussa ilmoitettu kohdun limakalvon paksuntuminen normalisoitui (< 5 mm) 54 %:lla Aromasin-potilaista.

IES-tutkimuksen 87 kuukauden (mediaani) seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 87 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liitännäishoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2–3 vuoden jälkeen eksemestaaniin, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Tulokset osoittivat, että havainnoidun tutkimusjakson aikana Aromasin pienensi merkittävästi rintasyövän uusiutumisen riskiä 16 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitiheysien suhde 0,84; $p = 0,002$).

Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinaikaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta, aiemmasta solunsalpaajahoidosta tai hormonihoidosta riippumatta. Tilastollista merkitsevyyttä ei havaittu muutamassa alaryhmässä, joiden otoskoko oli pieni. Suuntaus eksemestaaniin eduksi havaittiin potilailla, joilla oli yli 9 positiivista imusolmukesta tai jotka olivat saaneet aiempaa CMF-solunsalpaajahoidoa. Tilastollisesti ei-merkitsevä suuntaus tamoksifeenin eduksi havaittiin potilailla, joiden imusolmukestatus oli tuntematon, jotka olivat saaneet jotakin muuta solunsalpaajahoidoa tai joiden aiemman hormonihoidon status ei ollut tiedossa.

Eksemestaani lisäksi myös merkitsevästi rintasyöpävapaata elinaikaa (riskitiheysien suhde 0,82; $p = 0,00263$) ja metastasoinnista vapaata elinaikaa (riskitiheysien suhde 0,85; $p = 0,02425$).

Aromasin pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä, mutta vaikutus ei enää ollut tilastollisesti merkitsevä tämän tutkimusjakson aikana (riskitiheysien suhde 0,74; $p = 0,12983$). Koko tutkimusjoukossa havaittiin suuntaus kokonaiselinajan paranemiseen eksemestaaniiryhmässä (373 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniin (420 kuolemantapausta), riskitiheysien suhde 0,89 (log-rank-testi: $p = 0,08972$), mikä merkitsee kuolemanriskin pienenemistä 11 %:lla eksemestaaniin eduksi. Koko tutkimusjoukossa eksemestaaniin todettiin pienentävän kuolemanriskiä tilastollisesti merkitsevästi 18 % (kokonaiselinajan riskitiheysien suhde 0,82; Waldin χ^2 -testi: $p = 0,0082$) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi solunsalpaajahoido, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu.

Lisäanalyysissä, johon otettiin mukaan potilaat, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitiheysien suhde oli 0,86 (log-rank-testi: $p = 0,04262$). Tämä tarkoittaa, että kuolemanriski pieneni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 14 %.

Luustoa koskevan alatutkimuksen tulokset osoittivat, että 2–3 vuotta kestävä eksemestaanihoito 3–2 vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen lisäsi hoidon aikaista luustokatoa (luun mineraalitiheyden keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta 36 kuukauden kohdalla: eksemestaani -3,37 [selkäranka], -2,96 [lantio]; tamoksifeeni -1,29 [selkäranka], -2,02 [lantio]). Kuitenkin 24 kuukautta hoidon jälkeen hoitoryhmien välillä oli hyvin pieni ero luun mineraalitiheyden muutoksessa lähtötasoon nähden. Tamoksifeeniin verrattuna luun mineraalitiheys väheni kaikissa mittauskohdissa hieman enemmän kuin eksemestaaniin verrattuna (luun mineraalitiheyden keskimääräinen %-muutos 24 kuukautta hoidon jälkeen verrattuna lähtötasoon: eksemestaani -2,17 [selkäranka], -3,06 [lantio]; tamoksifeeni -3,44 [selkäranka], -4,15 [lantio]).

Kaikkia murtumia raportoitiin hoidon ja seurannan aikana merkittävästi enemmän eksemestaaniryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään (169 [7,3 %] vs. 122 [5,2 %], $p = 0,004$), mutta osteoporoottisina raportoitujen murtumien lukumäärässä ei ollut eroa.

IES-tutkimuksen 119 kuukauden viimeinen seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 119 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liitännäishoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2–3 vuoden jälkeen eksemestaaniin, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenhoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumiseriskiä 14 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitiheyksien suhde 0,86; $p = 0,00393$). Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinaikaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta solunsalpaajahoidosta riippumatta.

Eksemestaani lisäsi myös merkittävästi rintasyöpävapaata elinaikaa (riskitiheyksien suhde 0,83; $p < 0,00152$) ja metastasoinnista vapaata elinaikaa (riskitiheyksien suhde 0,86; $p = 0,02213$). Eksemestaani pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä, mutta vaikutus ei enää ollut tilastollisesti merkitsevä (riskitiheyksien suhde 0,75; $p = 0,10707$).

Kokonaiselinaika näiden kahden tutkimusryhmän välillä ei eronnut tilastollisesti merkittävästi koko tutkimusjoukossa: eksemestaaniryhmässä ilmeni 467 kuolemaa (19,9 %) ja tamoksifeeniryhmässä 510 kuolemaa (21,5 %) (riskitiheyksien suhde 0,91, $p = 0,15737$, vakioimaton monivertailun suhteen). Niillä potilailla, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde oli 0,89 (log-rank-testi: $p = 0,07881$) eksemestaaniryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään.

Koko tutkimusjoukossa kuolemanriskin havaittiin pienenevän tilastollisesti merkittävästi 14 % (kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde 0,86; Waldin χ^2 -testi: $p = 0,0257$) eksemestaaniryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi solunsalpaajahoido, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu.

Havaintojen mukaan jonkin toisen primaarisen syövän (ei rintasyövän) esiintymistiheys oli pienempi eksemestaanihoidetuilla potilailla kuin pelkällä tamoksifeenillä hoidetuilla potilailla (9,9 % vs. 12,4 %).

Päätutkimuksessa, jossa kaikkien osallistujien seuranta kesti (mediaani) 119 (0–163,94) kuukautta ja eksemestaanihoito (mediaani) 30 (0–40,41) kuukautta, luunmurtumien esiintymistiheys ilmoitettiin 169:stä (7,3 %) eksemestaaniryhmän potilaasta ja 122:sta (5,2 %) tamoksifeeniryhmän potilaasta ($p = 0,004$).

IES-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli varhaisvaiheen rintasyöpä (intention-to-treat)

	Tapahtumia/n		Riskitiheyksien suhde	
	Eksemestaa ni	Tamoksifeeni	Riskitiheyksien suhde	p-arvo
30 kk:n hoito (mediaani) ja 34,5 kk:n seuranta (mediaani)				
Tautivapaa elinaika ^a	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58-0,82)	0,00003
Rintasyöpävapaa elinaika ^b	171	262	0,65 (95 % CI: 0,54-0,79)	< 0,00001
Kontralateraalisen rinnan syöpä	8	25	0,32 (95 % CI: 0,15-0,72)	0,00340
Metastasoinnista vapaa elinaika ^c	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56-0,86)	0,00083
Kokonaiselinaika ^d	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67-1,10)	0,22962
30 kk:n hoito (mediaani) ja 52 kk:n seuranta (mediaani)				
Tautivapaa elinaika ^a	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67-0,88)	0,00015
Rintasyöpävapaa elinaika ^b	289	373	0,76 (95 % CI: 0,65-0,89)	0,00041

IES-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli varhaisvaiheen rintasyöpä (intention-to-treat)

	Tapahtumia/n		Riskitiheyksien suhde	
	Eksemestaa ni	Tamoksifeeni	Riskitiheyksien suhde	p-arvo
Kontralateraalisin rinnan syöpä	20	35	0,57 (95 % CI: 0,33-0,99)	0,04158
Metastasoinnista vapaa elinaika ^c	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70-0,98)	0,02621
Kokonaiselinaika ^d	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71-1,02)	0,07362
30 kk:n hoito (mediaani) ja 87 kk:n seuranta (mediaani)				
Tautivapaa elinaika ^a	552	641	0,84 (95 % CI: 0,75-0,94)	0,002
Rintasyöpä vapaa elinaika ^b	434	513	0,82 (95 % CI: 0,72-0,94)	0,00263
Kontralateraalisin rinnan syöpä	43	58	0,74 (95 % CI: 0,50-1,10)	0,12983
Metastasoinnista vapaa elinaika ^c	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74-0,98)	0,02425
Kokonaiselinaika ^d	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77-1,02)	0,08972
30 kk:n hoito (mediaani) ja 119 kk:n seuranta (mediaani)				
Tautivapaa elinaika ^a	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77-0,95)	0,00393
Rintasyöpä vapaa elinaika ^b	517	608	0,83 (95 % CI: 0,74-0,93)	0,00152
Kontralateraalisin rinnan syöpä	57	75	0,75 (95 % CI: 0,53-1,06)	0,10707
Metastasoinnista vapaa elinaika ^c	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75-0,98)	0,02213
Kokonaiselinaika ^d	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI, confidence interval = luottamusväli; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT, intention-to-treat = lähtöryhmien mukainen analyysi.

- Tautivapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisin rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.
- Rintasyöpä vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisin rinnan syöpä tai rintasyöpäkuolema.
- Metastasoinnista vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa etäpesäkkeenä tai rintasyöpäkuolema.
- Kokonaiselinaika = mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

Pitkälle edenneen rintasyövän hoito

Eräissä vertaisarvioidussa satunnaistetussa ja kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että verrattuna megestroliasetaatilla annettuun tavanomaiseen hormonihoitoon 25 mg Aromasin-valmistetta vuorokaudessa pidensi tilastollisesti merkitsevästi elinaikaa, aikaa, jona tauti ei edennyt, ja hoidon epäonnistumisen toteamishetkeen kulunutta aikaa pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaneilla postmenopausaalisilla potilailla, jotka olivat saaneet ensin tamoksifeenia joko liitännäishoitona tai pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoitona ja joiden sairaus oli edennyt tämän hoidon aikana tai sen jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Aromasin-tabletti annetaan suun kautta, eksemestaani imeytyy nopeasti. Maha-suolikanavasta imeytyvä annosfraktio on suuri. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ihmisellä ei tiedetä, tosin laajan alkureitin metabolian arvellaan rajoittavan sitä. Kun alkureitin metabolia oli samanlainen rotilla ja koirilla, absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 5 %. 25 mg:n kerta-annos tuottaa keskimäärin 18 ng/ml:n enimmäispitoisuuden plasmassa 2 tunnin kuluttua annosta. Samanaikainen ruokailu suurentaa biologista hyötyosuutta 40 %.

Jakautuminen

Eksemestaani jakautumistilavuus, jota ei ole korjattu oraalisen biologisen hyötyosuuden suhteen, on noin 20 000 l. Kinetiikka on lineaarinen, ja eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 24 h. Eksemestaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 90-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta. Eksemestaani ja sen metaboliitit eivät sitoudu punasoluihin. Eksemestaani ei kerry elimistöön odottamattomalla tavalla toistuvassa annostelussa.

Eliminaatio

Eksemestaani metaboloituu, kun sen metyleeniosa hapettuu asemassa 6 CYP 3A4 -isoentsyymien avulla ja/tai 17-ketoryhmä pelkistyy aldoketoreduktaasien avulla. Tätä seuraa konjugaatio. Eksemestaaniin puhdistuma on noin 500 l/h, lukua ei ole korjattu oraalisen biologisen hyötyosuuden suhteen. Metaboliitit ovat inaktiivisia tai aromataasin esto vähäisempää kuin kanta-aineella. Annoksesta erittyä virtsaan muuttumattomana 1 %. ¹⁴C-merkitystä eksemestaaniin erittyi viikon kuluessa yhtä suuri määrä (40 %) virtsaan ja ulosteeseen.

Erityisryhmät

Ikä

Systemisen Aromasin-altistuksen ja tutkimushenkilöiden iän välillä ei ole havaittu merkitsevää korrelaatiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Systeminen altistus eksemestaaniin oli noin kaksinkertainen potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($CL_{CR} < 30$ ml/min) verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin. Eksemestaaniin turvallisuusprofiilin ansiosta annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

Maksan vajaatoiminta

Eksemestaaniin altistus on 2–3-kertainen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin. Eksemestaaniin turvallisuusprofiilin ansiosta annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimukset

Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla tehdyt löydökset johtuivat yleensä eksemestaaniin farmakologisesta aktiivisuudesta, kuten sen vaikutuksista lisääntymiselimiin ja lisäukupuolirauhasiin. Muita toksisia vaikutuksia (jotka kohdistuivat maksaan, munuaisiin tai keskushermostoon) havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistuksen riittävästi, eikä tällaisia vaikutuksia pidetty kovinkaan merkityksellisinä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus

Eksemestaani ei ollut genotoksinen bakteereille (Amesin testi), V79-kiinanhamsterin soluille eikä rotan maksasoluille. Se ei myöskään ollut genotoksinen hiiren mikrotumatestissä. Vaikka eksemestaani oli klastogeeninen lymfosyyteille *in vitro*, se ei ollut klastogeeninen kahdessa *in vivo* -tutkimuksessa.

Lisääntymistoksisuus

Eksemestaani oli alkiotoksinen rotille ja kaneille, kun systeminen altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä vuorokausiannoksella 25 mg. Näyttöä teratogeenisuudesta ei ilmennyt.

Karsinogeenisuus

Naarasrotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyviä kasvaimia. Urosrotilla tutkimus lopetettiin viikolla 92 kroonisen munuaissairauden aiheuttamien ennenaikaisten kuolemien vuoksi. Hiirillä tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa maksan neoplasmien ilmaantuvuus lisääntyi sekä uroksilla että naarailla, kun annos oli keski-suuri (150 mg/kg/vrk) tai suuri (450 mg/kg/vrk). Tämän löydöksen arvellaan liittyvän maksan

mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota havaittiin hiiritutkimuksissa mutta ei kliinisissä tutkimuksissa. Suuren annoksen (450 mg/kg/vrk) todettiin lisäävän myös munuaistiehyiden adenoomien ilmaantuvuutta uroshiirillä. Tätä muutosta pidetään laji- ja sukupuolispesifisenä, ja se ilmeni annoksella, jonka tuottama altistus on 63 kertaa suurempi kuin mitä ihmisen hoitoannoksella ilmenee. Yhtäkään näistä havaituista vaikutuksista ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä eksemestaanihoitoa saaville potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Piidioksidi, kolloidinen, vesipitoinen
Krospovidoni
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa,
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Polysorbaatti

Sokeripäällyste

Hypromelloosi
Polyvinyylialkoholi
Simetikoni
Makrogoli
Sakkarooosi
Magnesiumsubkarbonaatti, kevyt
Titaanidioksidi (E 171)
Metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218)
Setyyliesterivaha
Talkki
Karnaubavaha

Painomuste

Etanoli
Shellakka
Rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

15, 20, 30, 90, 100 ja 120 tablettia läpipainopakkauksessa (alumiini-PVDC/PVC-PVDC).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

14518

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.11.1999

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 8.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.9.2020