

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xemestan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eksemestaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

yksi tabletti sisältää 0,4 mg glukoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, kaksoiskupera, pyöreä (noin 6 mm), kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkki ”E9MT” ja toisella puolella merkki ”25”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eksemestaani on tarkoitettu estrogeenireseptoriposiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liittämisshoitoon postmenopausaalisille naisille, jotka ovat ensin saaneet tamoksifeenia liittämisshoitona 2–3 vuoden ajan.

Eksemestaani on tarkoitettu pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon naisille, jotka ovat luonnollisessa tai indusoidussa postmenopausaalisessa vaiheessa, ja joilla syöpä on edennyt antiestrogeenihoidon jälkeen.

Tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden estrogeenireseptoristatus on negatiivinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Suositusannos on yksi 25 mg:n Xemestan kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa, mieluiten aterian jälkeen.

Varhaisvaiheen rintasyövässä eksemestaanihoitoa jatketaan, kunnes peräkkäin (tamoksifeeni ja Xemestan) toteutetun liittämisshoidon kokonaiskesto on 5 vuotta. Hoito lopetetaan aiemmin, jos potilaalla ilmenee kasvainrelapsi.

Pitkälle edenneessä rintasyövässä eksemestaanihoitoa 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

Eksemestaenin käyttö on vasta-aiheista potilaille:

- joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Sitä ei saa myöskään käyttää premenopausaalisilla, raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eksemestaania ei saa antaa premenopausaalisessa vaiheessa oleville naisille. Siksi postmenopausaalinen status on varmistettava mittaamalla LH-, FSH- ja estradiolipitoisuudet aina, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Eksemestaania on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Xemestan-valmistetta ei tule antaa potilaille, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

Eksemestaani on estrogeenitasoa voimakkaasti alentava lääkeaine, ja sen käytön jälkeen on todettu luun mineraalitiheyden (BMD) pienenemistä ja luunmurtumien lisääntymistä (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on luukato tai sen riski, Xemestan-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 Xemestan-valmisteen aiheuttamaan luun mineraalitiheyden pienenemiseen, Xemestan-valmisteella hoidettuja potilaita on seurattava tarkoin ja riskipotilailla on aloitettava osteoporoosin hoito tai profylaktinen hoito.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -näytön perusteella lääke metaboloituu sytokromi P450 (CYP) 3A4 -entsyymin ja aldoaketoreduktaasien (ks. kohta 5.2) kautta, eikä se estä tärkeimpiä CYP-isoentsyymejä. Eräässä kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa CYP3A4:n spesifinen esto ketokonatsolilla ei vaikuttanut merkittävästi eksemestaenin farmakokinetiikkaan.

Kun yhteisvaikutustutkimuksessa annettiin CYP450:tä tehokkaasti indusoivaa rifampisiiniä annoksella 600 mg/vrk ja 25 mg:n kerta-annos eksemestaania, eksemestaenin AUC-arvo pieneni 54 % ja C_{max}-arvo 41 %. Koska tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole arvioitu, on mahdollista, että samanaikaisesti annetut, CYP3A4:ää tunnetusti indusoivat lääkkeet, kuten rifampisiini, antikonvulsiviset lääkkeet (esim. fenytoiini ja karbamatsipiini) ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet, voivat heikentää eksemestaenin tehoa.

Varovaisuutta on noudatettava eksemestaenin käytössä yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja joiden terapeuttinen leveys on pieni. Eksemestaani ja muiden syöpälääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä kokemusta. Eksemestaania ei saa antaa yhdessä estrogeenia sisältävien lääkkeiden kanssa, sillä nämä kumoaisivat eksemestaenin farmakologisen vaikutuksen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä tietoa raskaudenaikaisesta altistumisesta eksemestaanille ei ole. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eksemestaaniin käyttö raskaana oleville naisille on vasta-aiheista.

Imetys

Eksemestaaniin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Xemestania ei saa antaa imettäville naisille.

Perimenopausaaliset naiset tai naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Lääkärin on keskusteltava riittävän raskaudenehkäisyn välttämättömyydestä sellaisten naisten kanssa, jotka saattavat tulla raskaaksi; mukaan lukien perimenopausaaliset naiset sekä naiset, jotka ovat vasta äskettäin siirtyneet postmenopausaaliseen vaiheeseen, kunnes heidän postmenopausaalinen statuksensa on täysin varmistettu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämän lääkkeen 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

Eksemestaani oli yleisesti ottaen hyvin siedetty kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin vakioannoksella 25 mg eksemestaania vuorokaudessa. Havaitut haittavaikutukset olivat tavallisesti voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,4 % varhaisvaiheen rintasyöpäpotilaista, jotka saivat eksemestaania liittämissä hoitoon ensin annetun tamoksifeeniliitännäishoidon jälkeen. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat kuumat aallot (22 %), nivelkipu (18 %) ja väsymys (16 %).

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

Useimmat haittavaikutukset johtuvat estrogeeni puutoksen aiheuttamista, normaaleista farmakologisista seurauksista (esim. kuumat aallot).

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa, johon ne on ryhmitelty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan.

Ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyys on luokiteltu 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 (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella).

Taulukko 1

Veri ja imukudos:	
Hyvin yleinen	Leukopenia(**)
Yleinen	Trombosytopenia(**)
Tuntematon	Lymfosyttimäärän lasku(**)
Immuunijärjestelmä:	
Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleiset	Ruokahaluttomuus
Psykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Masennus, unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky, huimaus
Yleiset	Rannekanavaoireyhtymä, parestesia
Harvinaiset	Uneliaisuus

Verisuonisto	
Hyvin yleiset	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Vatsakivut, pahoinvointi
Yleiset	Oksentelu, ripuli, ummetus, dyspepsia,
Maksa ja sappi:	
Hyvin yleinen	Maksaentsyymien nousu, veren bilirubiinin nousu, veren AFOS-arvon nousu
Harvinainen	Hepatiitti ^(†) , kolestaattinen hepatiitti ^(†)
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleiset	Lisääntynyt hikoilu
Yleiset	Ihottuma, hiustenlähtö, urtikaria, kutina
Harvinainen	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi ^(†)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset	Nivelkipu- ja tuki- ja liikuntaelinten kivut (*)
Yleiset	Luunmurtuma, luukato
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kipu, väsymys
Yleiset	Ääreisturvotus, voimattomuus

(*) Mukaan lukien: nivelkipu ja harvemmin raajakipu, nivelrikko, selkäkipu, artriitti, lihaskipu ja nivelten jäykkyys.

(**) Pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavissa potilaissa on harvoissa tapauksissa ilmoitettu esiintyvän trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Ajoittaista lymfosyyttimäärän vähenemistä on havaittu noin 20 %:lla eksemestaania saaneista potilaista, ja etenkin niillä, joilla oli jo ennestään lymfosytopenia. Näiden potilaiden keskimääräiset lymfosyyttiarvot eivät kuitenkaan muuttuneet merkittävästi ajan myötä eikä vastaavaa lisäystä virusinfektioiden määrässä havaittu. Tällaisia vaikutuksia ei ole havaittu varhaisvaiheen rintasyövän hoitoa koskeneisiin tutkimuksiin osallistuneissa potilaissa.

(†) 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 tutkimushoidon päättymistä seuranneen 30 päivän seurantajakson aikana varhaisvaiheen rintasyövän hoitotutkimuksessa (IES, Intergroup Exemestane Study).

Haittatapahtumat ja sairaudet	Eksemestaani (n = 2 249)	Tamoksifeeni (n = 2 279)
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 oireet	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Huimaus	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 %)
Näköhäiriöt	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolia	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)

Luukadosta johtuva murtuma	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Sydäninfarkti	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

IES-tutkimuksessa iskeemisiä sydäntapahtumia esiintyi eksemestaaniryhmässä 4,5 %:lla ja tamoksifeeniryhmässä 4,2 %:lla potilaista. 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 käytön yhteydessä ilmeni hyperkolesterolemiaa useammin kuin tamoksifeenihoidon yhteydessä (3,7 % vs 2,1 %).

Erilliseen, satunnaistettuun ja kaksoissokkoutettuun tutkimukseen osallistui postmenopausaalisia naisia, joilla oli matalan riskin varhaisvaiheen rintasyöpä. Tässä tutkimuksessa 73 potilasta sai eksemestaania ja 73 potilasta lumelääkettä 24 kuukauden ajan. Eksemestaaniryhmässä havaittiin HDL -kolesterolin pientyneen keskimäärin 7–9 %, kun taas lumelääkeryhmässä se suureni 1 %:lla. Lisäksi apolipoproteiini A1 pieneni eksemestaaniryhmässä 5–6 % ja lumelääkeryhmässä 0–2 %. Vaikutukset muihin analysoituihin lipidiparametreihin (kokonaiskolesteroli, LDL -kolesteroli, triglyseridit, apolipoproteiini B ja lipoproteiini a) olivat hyvin samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

IES-tutkimuksessa mahahaava todettiin hieman useammin eksemestaaniryhmässä kuin tamoksifeeniryhmässä (0,7 % vs < 0,1 %). Useimmat eksemestaania saaneista potilaista, joilla ilmeni mahahaava, saivat 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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa eksemestaania on annettu enintään 800 mg:n kerta-annoksina vapaaehtoisille terveille naisille ja enintään 600 mg:n vuorokausiannoksina postmenopausaalisille naisille, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Molemmat em. annokset olivat hyvin siedettyjä. Mahdollisesti hengenvaarallisia oireita aiheuttavan kerta-annoksen suuruutta 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 ihmisille suositellaan laskettuna mg/m²:n perusteella. Yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä antidootia, vaan hoito on oireenmukaista. Potilaalle tulisi antaa yleistä tukihoitoa, johon kuuluu peruselintoimintojen tiivis seuranta ja potilaan tilan jatkuva tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: steroidaalinen aromataasinestäjä, antineoplastinen aine

ATC-koodi: L02BG06

Vaikutusmekanismi

Eksemestaani on irreversibili steroidaalinen aromataasinstäjä, joka on rakenteellisesti sukua aromataasin luonnolliselle substraatille, androsteenidionille. Postmenopausaalisilla naisilla 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 annetun eksemestaani pienensi merkittävästi postmenopausaalisten naisten estrogeenipitoisuutta seerumissa 5 mg:n annoksesta lähtien. Maksimaalinen suppressio (> 90 %) saavutettiin annoksilla 10–25 mg. Niillä postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla, jotka saivat 25 mg eksemestaania 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 eksemestaania annettiin useita kertoja vuorokaudessa, valmistella ei todettu mitattavissa olevaa vaikutusta lisämunuaiskuoren kortisoli- tai aldosteronisynteesiin ennen ACTH-rasituskoetta eikä sen jälkeen. Tämä osoittaa eksemestaanin olevan selektiivinen muiden steroidien muodostumiseen osallistuvien entsyymien suhteen.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Varhaisvaiheen rintasyövän liittämissähoito

Satunnaistettuun ja kaksoissokkoutettuun IES-monikeskustutkimukseen osallistui 4 724 postmenopausaalista potilasta, joiden primaarinen rintasyöpä oli estrogeenireseptoristatuksestaan joko positiivinen tai tuntematon, ja jotka olivat tautivapaita 2–3 vuoden tamoksifeeni -liittämissähoidon jälkeen. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan joko eksemestaania (25 mg/vrk) tai tamoksifeenia (20 tai 30 mg/vrk) 2-3 vuoden ajan siten, että hormonihoidon kokonaiskestoksi tuli 5 vuotta.

IES-tutkimuksen 52 kuukauden seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 52 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liittämissähoitoon (jossa tamoksifeeni 2–3 vuoden hoidon jälkeen vaihdettiin eksemestaaniin) liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkittävä tautivapaan elinajan pidentyminen verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumiskäyttöä 24 %:lla verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (riskisuhde 0,76; p = 0,00015). Eksemestaanin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinikaan verrattuna tamoksifeeniin oli ilmeinen riippumatta potilaan imusolmukestatuksesta tai aiemmasta kemoterapiasta. Lisäksi eksemestaani pienensi kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä merkittävästi (riskisuhde 0,57; p = 0,04158).

Koko tutkimusjoukossa kokonaiselinajan havaittiin pitenevän eksemestaaniryhmässä (222 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniryhmään (262 kuolemantapausta); riskisuhde 0,85 (logrank-testi: p = 0,07362), mikä merkitsee kuolleisuusriskin pienenemistä 15 %:lla eksemestaanin eduksi. Eksemestaanin todettiin pienentävän kuolleisuusriskiä tilastollisesti merkittävästi, 23 %:lla (kokonaiselinajan riskisuhde 0,77; Waldin khiin neliötesti: p = 0,0069) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi kemoterapia, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli huomioitu tulosten arvioinnissa.

Tärkeimmät 52 kuukauden tehoa koskevat tulokset kaikilla potilailla (intention-to-treat) ja estrogeenireseptoripositiivisilla potilailla on esitetty seuraavassa taulukossa:

Päätetapahtuma	Eksemestaani	Tamoksifeeni	Riskisuhde	p-arvo*
-----------------------	---------------------	---------------------	-------------------	----------------

Populaatio	tapahtumia/n (%)	tapahtumia/n (%)	(95 % CI)	
Tautivapaa elinaika^a				
Kaikki potilaat	354 /2 352 (15,1 %)	453 /2 372 (19,1 %)	0,76 (0,67 - 0,88)	0,00015
ER+ -potilaat	289 /2 023 (14,3 %)	370 /2 021 (18,3 %)	0,75 (0,65 - 0,88)	0,00030
Kontralateeraalisen rinnan syöpä				
Kaikki potilaat	20 /2 352 (0,9 %)	35 /2 372 (1,5 %)	0,57 (0,33 - 0,99)	0,04158
ER+ -potilaat	18 /2 023 (0,9 %)	33 /2 021 (1,6 %)	0,54 (0,30 - 0,95)	0,03048
Rintasyövästä vapaa elinaika^b				
Kaikki potilaat	289 /2 352 (12,3 %)	373 /2 372 (15,7 %)	0,76 (0,65 - 0,89)	0,00041
ER+ -potilaat	232 /2 023 (11,5 %)	305 /2 021 (15,1 %)	0,73 (0,62 - 0,87)	0,00038
Metastasoinnista vapaa elinaika^c				
Kaikki potilaat	248 /2 352 (10,5 %)	297 /2 372 (12,5 %)	0,83 (0,70 - 0,98)	0,02621
ER+ -potilaat	194 /2 023 (9,6 %)	242 /2 021 (12,0 %)	0,78 (0,65 - 0,95)	0,01123
Kokonaiselinaika^d				
Kaikki potilaat	222 /2 352 (9,4 %)	262 /2 372 (11,0 %)	0,85 (0,71 - 1,02)	0,07362
ER+ -potilaat	178 /2 023 (8,8 %)	211 /2 021 (10,4 %)	0,84 (0,68 - 1,02)	0,07569

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

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

^bRintasyövästä vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai rintasyöpäkuolema

^cMetastasoinnista vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa etäpesäkkeenä tai rintasyöpäkuolema

^dKokonaiselinaika = mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

Lisäanalyysissa, johon otettiin mukaan potilaat, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskisuhde oli 0,83 (log-rank-testi: $p = 0,04250$). Tämä tarkoittaa, että kuolemanriski pieni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 17 %:lla.

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

Tulokset kohdun limakalvoa koskeneesta IES-alatutkimuksesta osoittavat, että 2 hoitovuoden jälkeen eksemestaanihoidettujen potilaiden kohdun limakalvo oli ohentunut (mediaani) 33 %:lla, kun taas tamoksifeenipotilailla ei ilmennyt huomattavaa muutosta. Tutkimushoidon alussa ilmoitettu kohdun limakalvon paksuuntuminen normalisoitui (< 5 mm) 54 %:lla eksemestaanihoidetuista 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 liittämissä hoitoon, 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 eksemestaani pienensi merkittävästi rintasyövän uusiutumiskäyttöä 16 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitiheyksien 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 imusolmukestatusta tai jotka olivat saaneet aiempaa CMF-solunsalpaajahoidoa. Tilastollisesti ei-merkitsevä suuntaus tamoksifeeniin eduksi havaittiin potilailla, joiden imusolmukestatustilanne oli tuntematon, jotka olivat saaneet jotakin muuta solunsalpaajahoidoa tai joiden aiemman hormonihoidon status ei ollut tiedossa. Eksemestaani lisäsi myös merkittävästi rintasyöpävapaata elinaikaa (riskitiheyksien suhde 0,82; $p = 0,00263$) ja metastasoinnista vapaata elinaikaa (riskitiheyksien suhde 0,85; $p = 0,02425$). Eksemestaani pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä, mutta vaikutus ei enää ollut tilastollisesti merkitsevä tämän tutkimusjakson aikana (riskitiheyksien suhde 0,74; $p = 0,12983$). Koko tutkimusjoukossa havaittiin suuntaus kokonaiselinajan paranemiseen eksemestaaniinryhmässä (373 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniinryhmään (420 kuolemantapausta), riskitiheyksien 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 riskitiheyksien suhde 0,82; Waldin χ^2 -testi: $p = 0,0082$) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatustilanne, aiempi solunsalpaajahoido, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu. Lisäanalyysissa, johon otettiin mukaan potilaat, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitiheyksien 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 lähtötalanteesta 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 lähtötalanteeseen nähden. Tamoksifeeniinryhmässä luun mineraalitiheys väheni kaikissa mittauskohdissa hieman enemmän kuin eksemestaaniinryhmässä (luun mineraalitiheyden keskimääräinen %-muutos 24 kuukautta hoidon jälkeen verrattuna lähtötalanteeseen: eksemestaani -2,17 [selkäranka], -3,06 [lantio]; tamoksifeeni -3,44 [selkäranka], -4,15 [lantio]). Kaikkia murtumia raportoitiin hoidon ja seurannan aikana merkittävästi enemmän eksemestaaniinryhmässä verrattuna tamoksifeeniinryhmään (169 [7,3 %] vs. 122 [5,2 %], $p = 0,004$), mutta osteoporoottisina raportoitujen murtumien lukumäärässä ei ollut eroa.

Pitkälle edenneen rintasyövän hoito

Eräissä vertaisarvioissa, satunnaistetussa ja kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin, että verrattuna megestroliasetaatilla annettuun tavanomaiseen hormonihoidon 25 mg eksemestaania vuorokaudessa pidensi tilastollisesti merkitsevästi elinaikaa, aikaa, jona tauti ei edennyt sekä hoidon epäonnistumisen toteamishetken kulunutta aikaa pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla potilailla, jotka olivat saaneet ensin tamoksifeeniä joko liitännäishoitona tai pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoitona ja joiden sairaus oli edennyt tämän tamoksifeenihoidon aikana tai sen jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun eksemestaani-tabletti otetaan suun kautta, vaikuttava aine imeytyy nopeasti. Ruoansulatuskanavasta imeytyvä annosfraktio on suuri. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ihmisellä ei tunneta, tosin laajan alkureitin metabolian arvellaan rajoittavan sitä. Samankaltainen vaikutus johti rotilla ja koirilla 5 %:in absoluuttiseen biologiseen hyötyosuuteen. 25 mg:n kerta-annoksen jälkeen 18 ng/ml:n huippupitoisuus plasmassa saavutetaan kahden tunnin kuluttua annoksesta. Samanaikainen ruokailu lisää biologista hyötyosuutta 40 %:lla.

Jakautuminen

Eksemestaaniin jakautumistilavuus, jota ei ole korjattu oraalisen biologisen hyötyosuuden suhteen, on noin 20 000 l. Kinetiikka on lineaarinen, ja eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 24 tuntia. Eksemestaaniin plasmaan sitoutumisen aste on noin 90 %, ja se on pitoisuudesta riippumaton. Eksemestaani ja sen metaboliitit eivät sitoudu punasoluihin.

Eksemestaania ei kerry elimistöön odottamattomalla tavalla toistuvassa annostelussa.

Eliminaatio Eksemestaaniin metaboloituminen johtuu CYP 3A4 -isoentsyymien välittämästä, asemassa 6 olevan metyleeniryhmän hapettumisesta ja/tai aldo-keto-reduktaasien indusoimasta 17-ketoryhmän pelkistymisestä. Näitä reaktioita seuraa syntyneiden yhdisteiden konjugoituminen. Eksemestaaniin puhdistuma on noin 500 l/h, kun lukua ei ole korjattu oraalisen biologisen hyötyosuuden suhteen. Metaboliitit ovat inaktiivisia tai aromataasin esto on vähäisempää kuin kanta-aineella.

Otetusta annoksesta 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan. ¹⁴C-merkitystä eksemestaaniin erittyy viikon kuluessa yhtä suuri määrä (40 %) virtsaan ja ulosteeseen.

Erityispopulaatioryhmät

Ikä

Systeemisen eksemestaaniin altistuksen ja tutkimushenkilöiden iän välillä ei ole havaittu merkitsevää korrelaatiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Systeeminen altistus eksemestaaniin oli kaksinkertainen potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CLCr < 30 ml/min) verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin.

Eksemestaaniin turvallisuusprofiilin ansiosta annoksen muuttamista ei kuitenkaan 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 farmakologisista vaikutuksista, kuten sen vaikutuksista lisääntymiselimiin ja lisäsukupuolirauhasiin. 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), kiinanhamsterin V79-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 systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisillä aiheutuva altistus vuorokausiannoksella 25 mg. Viitteitä teratogeenisuudesta ei ilmennyt.

Karsinogeenisuus

Naarasrotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyviä kasvaimia. Urosrotilla tutkimus lopetettiin viikolla 92 kroonisen munuaissairauden aiheuttamien ennenaikaisten kuolemien vuoksi. Hiirillä tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa maksan neoplasmojen ilmaantuvuus lisääntyi sekä uroksilla että naarailla, kun annos oli keskisuuri (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 oli 63 kertaa suurempi kuin mitä ihmisille tarkoitettulla hoitoannoksella ilmenee. Yhtäkään näistä havaituista vaikutuksista ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä eksemestaanihoitoa saaville potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mannitoli
hypromelloosi
krospovidoni (tyyppi B)
polysorbaatti 80
mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
magnesiumstearaatti
kolloidinen vedetön piidioksidi

Päällyste:

karmelloosinatrium
maltodekstriini
glukoosimonohydraatti
titaanidioksidi (E171)
steariinihappo
keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoost: 30, 90 ja 100 tablettia läpipainopakkauksessa, sekä 30 yksittäispakattua tablettia (30x1) .

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28358

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.1.2011/
27.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.4.2016