

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exemestane Accord 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eksemestaania.  
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: mannitoli 90,40 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohokuvio 'E25' ja toisella puolella ei mitään merkintää.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Exemestane Accord on tarkoitettu estrogeenireseptoriposiitivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisille naisille, joita on ensin hoidettu tamoksifeenilla 2–3 vuoden ajan.

Exemestane Accord 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

Exemestane Accordin suositusannos on yksi 25 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa mieluiten aterian jälkeen.

Varhaisvaiheen rintasyövässä Exemestane Accord -hoitoa tulee jatkaa, kunnes sekventiaalisen liitännäishoidon (tamoksifeeni ja eksemestaani) kokonaiskesto on 5 vuotta. Hoito lopetetaan aiemmin, jos potilaalla ilmenee kasvainrelapsi.

Pitkälle edenneessä rintasyövässä Exemestane Accord -hoitoa tulee jatkaa, 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

Exemestane Accord -tabletteja ei saa antaa potilaille, jotka ovat tunnetusti yliherkkiä sen vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (lueteltu kohdassa 6.1). Sitä ei saa myöskään käyttää premenopausaalisilla, raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Varovaisuutta on noudatettava eksemestaenin käytössä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Eksemestaani on estrogeenitasoja voimakkaasti alentava lääkevalmiste. Sen käytön jälkeen on todettu luun mineraalitiheyden pienenemistä ja luunmurtumien lisääntymistä (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on luukato tai sen riski, luun kunto lähtötilanteessa on arvioitava Exemestane Accord -liitännäishoitoa aloitettaessa. Pitkälle edenneessä luukadossa potilaiden luun mineraalitiheys on mitattava tapauskohtaisesti. Vaikka saatavilla ei olekaan riittävästi tietoja vaikutuksista, joita eksemestaenin aiheuttaman luuntiheyden pienenemiseen annettavalla hoidolla on, Exemestane Accord -tabletteja saavia potilaita on seurattava tarkoin ja luukadon hoito tai estohoito aloitettava riskipotilailla.

Ennen aromataasiestäjähoidon aloittamista on harkittava rutiinimaista 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden tarkistamista, koska vaikean puutostilan esiintyminen on hyvin yleistä varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla. D-vitamiinipuutoksesta kärsivien potilaiden on saatava D-vitamiinilisää.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*In vitro* -näytön perusteella valmiste metaboloituu sytokromi P450 CYP3A4 -entsyymin ja aldokestoreduktaasien (ks. kohta 5.2) kautta eikä estä tärkeimpiä CYP-isoentsyymejä. Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa CYP3A4:n spesifinen esto ketokonatsolilla ei vaikuttanut merkittävästi eksemestaenin farmakokinetiikkaan.

Kun yhteisvaikutustutkimuksessa annettiin CYP450:tä potentisti indusoivaa rifampisiinia 600 mg vuorokaudessa ja 25 mg:n kerta-annos eksemestaania, eksemestaenin 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 lääkkeet, kuten rifampisiini, antikonvulsiviset lääkeaineet (esim. fenytoiini ja karbamatsepiini) ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet, heikentävät eksemestaenin tehoa.

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

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

### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

#### Raskaus

Raskaudenaikaisista eksemestaanihoiduksista ei ole saatavana kliinisiä tutkimustietoja. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi eksemestaania ei saa antaa raskaana oleville naisille.

#### Imetys

Eksemestaanin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Eksemestaania ei saa antaa imettäville naisille.

#### Perimenopausaaliset naiset tai naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Lääkärin on keskusteltava riittävän raskaudenehkäisyn välttämättömyydestä sellaisten naisten kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, mukaan lukien naiset, jotka ovat perimenopausaalisia tai joiden postmenopausaalinen vaihe on äskettäin alkanut, kunnes heidän postmenopausaalinen statuksensa on täysin varmistettu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,4 % varhaisvaiheen rintasyöpäpotilaista, jotka saivat eksemestaani-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 myyntiin tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja ilmaantuvuuden mukaan.

Ilmaantuvuuksien määritelmät ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### ***Veri ja imukudos:***

<i>Hyvin yleinen</i>	Leukopenia <sup>(**)</sup>
<i>Yleinen</i>	Trombositopenia <sup>(**)</sup>
<i>Tuntematon</i>	Lymfosityyttimäärän väheneminen <sup>(**)</sup>

#### ***Immuunijärjestelmä***

<i>Melko harvinainen</i>	Yliherkkyys
--------------------------	-------------

#### ***Aineenvaihdunta ja ravitsemus:***

<i>Yleinen</i>	Anoreksia
----------------	-----------

**Psyykkiset häiriöt:**

*Hyvin yleinen* Masennus, unettomuus

**Hermosto:**

*Hyvin yleinen* Päänsärky, heitehuimaus

*Yleinen* Rannekanavaoireyhtymä, parestesia

*Harvinainen* Uneliaisuus

**Verisuonisto:**

*Hyvin yleinen* Kuumat aallot

**Ruoansulatuselimistö:**

*Hyvin yleinen* Vatsakipu, pahoinvointi

*Yleinen* Oksentelu, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriö

**Maksa ja sappi**

*Hyvin yleinen* Maksaentsyymien määrän suureneminen, veren bilirubiinin määrän suureneminen, veren alkalisen fosfaatin suureneminen

*Harvinainen* Hepatiitti<sup>(†)</sup>, kolestaattinen hepatiitti<sup>(†)</sup>

**Iho ja ihonalainen kudokset:**

*Hyvin yleinen* Hikoilun lisääntyminen

*Yleinen* Hiustenlähtö, ihottuma, urtikaria, kutina

*Harvinainen* Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi<sup>(†)</sup>

**Luusto, lihakset ja sidekudos:**

*Hyvin yleinen* Nivelkipu ja tuki- ja liikuntaelinkivut<sup>(\*)</sup>

*Yleinen* Luukato, luumurtuma

**Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:**

*Hyvin yleinen* Kipu, uupumus

*Yleinen* Ääreisturvotus, astenia

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

(\*\*) Pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaneilla on ilmoitettu trombositopeniaa ja leukopeniaa harvoin. Ajoittaista lymfosyyttimäärän vähenemistä on havaittu noin 20 %:lla eksemestaania saaneista potilaista, erityisesti 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 potilailla varhaisvaiheen rintasyövän hoitotutkimuksissa.

(†) Ilmaantuvuus 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).

<b>Haittatapahtumat ja sairaudet</b>	<b>Eksemestaani (n = 2249)</b>	<b>Tamoksifeeni (n = 2279)</b>
Kuumat aallot	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Uupumus	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Päänsärky	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Unettomuus	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Hikoilun lisääntyminen	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 merkitseviä 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 79 % 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 eksemestaaniopotilaista, joilla oli mahahaava, sai samanaikaista hoitoa tulehduskipulääkkeillä ja/tai heillä oli ollut mahahaava aiemminkin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa eksemestaania 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. Eksemestaania mahdollisesti hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa kerta-annosta ei tunneta. Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuolleisuutta sen jälkeen, kun rotille annettiin suun kautta 2000 ja koirille 4000 kertaa suurempia kerta-annoksia kuin mitä ihmiselle suositellaan mg/m<sup>2</sup>:n perusteella. Yliannostukseen ei ole spesifistä antidoottia, vaan hoito on oireenmukaista. Potilaalle tulee antaa yleistä tukihoidoa, johon kuuluu peruselintoimintojen tiivis seuranta ja potilaan jatkuva tarkkailu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Eksemestaani on irreversiibeli steroidaalinen aromataasinestäjä, 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 annettu eksemestaani 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 eksemestaania vuorokaudessa, koko elimistön aromatisaatio väheni 98 %.

Eksemestaanilla ei ole progestogeenistä eikä estrogeenistä vaikutusta. Vähäistä androgeenistä vaikutusta, joka luultavasti johtuu 17-hydrojohdoksesta, on havaittu lähinnä suurilla annoksilla. Tutkimuksissa, joissa eksemestaania annettiin useita kertoja vuorokaudessa, eksemestaanilla ei todettu mitattavissa olevaa vaikutusta lisämunaiskuoren kortisoli- ja aldosteronisynteesiin ennen ACTH rasiuskoea eikä sen jälkeen. Tämä osoittaa, että eksemestaani 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 liittäishoito

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

52-kuukauden (mediaani) IES-seurantatutkimus

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 52 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liitännäishoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2-3 vuoden jälkeen eksemestaaniin, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoitoon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumiseriskää 24 % verrattuna tamoksifeeniin (riskisuhde 0,76;  $p = 0,00015$ ). Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinaikaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta kemoterapiasta riippumatta.

Eksemestaani pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä merkittävästi (riskisuhde 0,57;  $p = 0,04158$ ).

Koko tutkimusjoukossa kokonaiselinajan havaittiin paranevan eksemestaaniiryhmässä (222 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniinryhmään (262 kuolemantapausta), riskisuhde 0,85 (log-rank-testi:  $p = 0,07362$ ), mikä merkitsee kuolemanriskin pienenemistä 15 %:lla eksemestaaniin eduksi. Eksemestaaniin todettiin pienentävän kuolemanriskiä tilastollisesti merkitsevästi 23 % (kokonaiselinajan riskisuhde 0,77; Waldin  $\chi^2$  -testi:  $p = 0,0069$ ) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi kemoterapia, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu.

**Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista 52 kuukauden ajalta kaikilla potilailla (intention-to-treat -populaatio) ja estrogeenireseptoriposiivisilla potilailla**

Pääte tapahtuma	Eksemestaani	Tamoksifeeni	Riskisuhde	p-arvo*
Populaatio	Tapahtumia/n (%)	Tapahtumia/n (%)	(95 % CI)	
<b>Tautivapaa elinajaa</b>				
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
<b>Kontralateraalisen rinnan syöpä</b>				
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
<b>Rintas yöpövä vapaa elinajaa<sup>b</sup></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
<b>Metastasoinnista vapaa elinajaa<sup>c</sup></b>				
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
<b>Kokonaiselinajaa<sup>d</sup></b>				
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

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

<sup>b</sup> Rintasyöpävapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai rintasyöpäkuolema

<sup>c</sup> Metastasoinnista vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa etäpesäkkeenä tai rintasyöpäkuolema

<sup>d</sup> Kokonaiselinaika = 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 pieneni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 17 %.

Tulokset luustoa koskeneesta IES-alatutkimuksesta osoittavat, että 2-3 vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen eksemestaanilla hoidetuilla naisilla luun mineraalitiheys pieneni kohtalaisesti. Koko tutkimusta tarkasteltaessa 30 kuukauden hoitajakson aikana ilmennyt luunmurtumien esiintymistiheys oli suurempi eksemestaanipotilailla 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 % eksemestaanipotilailla, kun taas tamoksifeenipotilailla ei ilmennyt huomattavaa vaihtelua. Tutkimushoidon alussa ilmoitettu kohdun limakalvon paksuntuminen normalisoitui (< 5 mm) 54 %:lla eksemestaanipotilaista.

#### IES-tutkimuksen 87 kuukauden (mediaani) seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 87 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen eksemestaanihoidon 2–3 vuoden tamoksifeeni-liittämissä hoidon jälkeen liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Tulokset osoittivat, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä merkitsevästi 16 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitiheysuhde 0,84;  $p=0,002$ ).

Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinajaan kaiken kaikkiaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta kemoterapiasta taikka hormonihoidosta riippumatta. Tilastollinen merkitsevyys ei säilynyt muutamassa alaryhmässä, joissa otoskoot olivat pieniä. Näissä oli havaittavissa suuntaus eksemestaaniin eduksi potilailla, joilla oli useampi kuin 9 positiivista imusolmukesta tai jotka olivat aiemmin saaneet CMF- solunsalpaajahoitoa. Potilailla, joiden imusolmukestatus ei ollut tiedossa, aikaisempi solunsalpaajahoito oli jokin muu, ja aikaisempi hormonihoidon status ei ollut tiedossa tai se puuttui, havaittiin suuntaus tamoksifeeniin eduksi, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Lisäksi eksemestaani pidensi merkitsevästi rintasyövästä vapaata elinaikaa (riskitiheysuhde 0,82,  $p = 0,00263$ ) ja metastasoinnista vapaata elinaikaa (riskitiheysuhde 0,85,  $p = 0,02425$ ).

Eksemestaani vähensi myös kontralateraalisen rintasyövän riskiä, vaikka vaikutus ei enää ollutkaan tilastollisesti merkitsevä havainnoidun tutkimusjakson aikana (riskitiheysuhde 0,74,  $p = 0,12983$ ).

Koko tutkimusväestössä havaittiin parantuneen eloonjäännin suuntaus kaiken kaikkiaan eksemestaaniin eduksi (373 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniin (420 kuolemantapausta) jolloin riskitiheysuhde oli 0,89 (log rank -testi:  $p = 0,08972$ ), mikä tarkoittaa sitä, että kuolemanriski väheni eksemestaaniinryhmässä 11 %. Kun ennalta määritetyt ennustetekijät otettiin huomioon (esim. estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi kemoterapia, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö), todettiin kuolemanriskin tilastollisesti merkitsevä 18 % alenema (kokonaiselinajan riskitiheysuhde 0,82; Waldin  $\chi^2$ -testi:  $p = 0,0082$ ) eksemestaaniin eduksi verrattuna tamoksifeeniin koko tutkimusväestössä.



Potilaiden alaryhmän analyysissa, jossa potilaiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitehyssuhde oli 0,86 (log rank -testi:  $p = 0,04262$ ), mikä tarkoittaa että kuolemanriski väheni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 14 %.

Tulokset luustoa koskevasta alatutkimuksesta osoittavat, että 3–2 vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen annettu eksemestaanihoito 2–3 vuoden ajan vähensi luun mineraalitiheyttä hoidon aikana (luun mineraalitiheyden muutoksen prosentuaalinen keskiarvo lähtötilanteesta 36 kuukautta hoidon jälkeen: -3,37 [selkäranka], -2,96 [lonkka] eksemestaanihoidolla ja -1,29 [selkäranka], -2,02 [lonkka] tamoksifeenihoidolla). Hoidon jälkeisten 24 kuukauden kuluttua havaittiin kuitenkin minimaalisia eroavuuksia luun mineraalitiheyksien muutoksissa lähtötilanteesta molemmissa hoitoryhmissä, ja tamoksifeeniryhmässä luun mineraalitiheyksien lopulliset alenemat olivat hieman suurempia kaikissa mittauskohdissa (luun mineraalitiheyden muutoksen prosentuaalinen keskiarvo lähtötilanteesta 24 kuukautta hoidon jälkeen -2,17 [selkäranka], -3,06 [lonkka] eksemestaanihoidolla ja -3,44 [selkäranka], -4,15 [lonkka] tamoksifeenihoidolla).

Kaikki hoidon aikana ja seurannassa raportoidut murtumat olivat lukumäärältään merkitsevästi suurempia eksemestaaniyhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään (169 [7,3 %] vs. 122 [5,2 %];  $p = 0,004$ ), mutta osteoporoottiseksi ilmoitettujen murtumien lukumäärässä ei havaittu mitään 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 liittämissä hoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2-3 vuoden jälkeen eksemestaaniin, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä 14 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitehyksien suhde 0,86;  $p = 0,00393$ ). Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinaikaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta solunsalpaajahoidosta riippumatta.

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

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

Koko tutkimusjoukossa kuolemanriskin havaittiin pienenevän tilastollisesti merkitsevästi 14 % (kokonaiselinajan riskitehyksien suhde 0,86; Waldin  $\chi^2$  -testi:  $p = 0,0257$ ) eksemestaaniyhmässä 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 %) eksemestaaniyryhmän potilaasta ja 122:sta (5,2 %) tamoksifeeniryhmän potilaasta (p = 0,004).

<b>IES-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli varhaisvaihe en rintasyöpä (intention-to-treat)</b>				
	<b>Tapahtumia/n</b>		<b>Riskitiheyksien suhde</b>	
	<b>Eksemestaani</b>	<b>Tamoksifeeni</b>	<b>Riskitiheyksien suhde</b>	<b>p-arvo</b>
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 34,5 kk:n seuranta (mediaani)</b>				
Tautivapaa elinaika <sup>a</sup>	213	306	0.69 (95 % CI: 0.58-0.82)	0.00003
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	171	262	0.65 (95 % CI: 0.54-0.79)	<0.00001
Kontralateraalisin rinnan syöpä	8	25	0.32 (95 % CI: 0.15-0.72)	0.00340
Metastasoinnista vapaa elinaika <sup>c</sup>	142	204	0.70 (95 % CI: 0.56-0.86)	0.00083
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	116	137	0.86 (95 % CI: 0.67-1.10)	0.22962
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 52 kk:n seuranta (mediaani)</b>				
Tautivapaa elinaikaa	354	453	0.77 (95 % CI: 0.67-0.88)	0.00015
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	289	373	0.76 (95 % CI: 0.65-0.89)	0.00041
Kontralateraalisin rinnan syöpä	20	35	0.57 (95 % CI: 0.33-0.99)	0.04158
Metastasoinnista vapaa elinaika <sup>c</sup>	248	297	0.83 (95 % CI: 0.70-0.98)	0.02621
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	222	262	0.85 (95 % CI: 0.71-1.02)	0.07362
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 87 kk:n seuranta (mediaani)</b>				
Tautivapaa elinaika <sup>a</sup>	552	641	0.84 (95 % CI: 0.75-0.94)	0.002
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	353	409	0.85 (95 % CI: 0.74-0.98)	0.02425
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	373	420	0.89 (95 % CI: 0.77-1.02)	0.08972
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 119 kk:n seuranta (mediaani)</b>				
Tautivapaa elinaika <sup>a</sup>	672	761	0.86 (95 % CI: 0.77-0.95)	0.00393
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	411	472	0.86 (95 % CI: 0.75-0.98)	0.02213
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	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.

<sup>a</sup>. Tautivapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

<sup>b</sup>. Rintasyöpävapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai rintasyöpäkuolema.

<sup>c</sup>. Metastasoinnista vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa etäpesäkkeenä tai rintasyöpäkuolema.

<sup>d</sup>. 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 eksemestaania vuorokaudessa pidensi tilastollisesti merkittävästi elinaikaa, aikaa, jona tauti ei edennyt, ja hoidon epäonnistumisen toteamishetken kulunutta aikaa pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaneilla postmenopausaalisilla potilailla, jotka olivat saaneet ensin tamoksifeenia joko liittäen hoitoon tai pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoitona ja joiden sairaus oli edennyt tämän hoidon aikana tai sen jälkeen.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Kun Exemestane Accord -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

Eksemestaanin jakautumistilavuus, jota ei ole korjattu oraalisen biologisen hyötyosuuden suhteen, on noin 20 000 l. Kineetiikka on lineaarinen, ja eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 24 tuntia. 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 aldoaketoreduktaasien avulla. Tätä seuraa konjugaatio. Eksemestaanin 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 %. <sup>14</sup>C-merkitystä eksemestaanista erittyi viikon kuluessa yhtä suuri määrä (40 %) virtsaan ja ulosteeseen.

### Erityisryhmät

#### *Ikä:*

Systeemisen eksemestaanialistuksen ja tutkimushenkilöiden iän välillä ei ole havaittu merkittäviä korrelaatioita.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Systeeminen altistus eksemestaanille oli noin kaksinkertainen potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin. Eksemestaanin turvallisuusprofiiliin ansiosta annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

#### Maksan vajaatoiminta:

Eksemestaani- 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 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.

#### Mutagenisuus:

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 systeeminen 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 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 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**

#### Tabletin ydin:

Mannitoli

Mikrokiteinen selluloosa

Krospovidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Hypromelloosi E5

Polysorbaatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

#### Tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi 6cp (E 464)

Makrogoli (400)  
Titaanidioksidi (E 171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Exemestane Accord -tabletit on pakattu valkoisiin läpinäkymättömiin PVC/PVDC/Al-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 ja 120 tablettia läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 27223

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.07.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.02.2019