

## 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 metyyliiparahydroksibentsoattia (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 estrogeenireseptoriposiitivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoittoon 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 liitännäishoidon (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-isomaltaasin puutos.

Aromasin-tabletit sisältävät metyyli parahydroksibentsoaattia, 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-liittämissä 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 aromataasineestjähoiton 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 aldokeetoreduktaasien (ks. kohta 5.2) kautta eikä estä tärkeimpiä CYP-isoentsyymejä. Eräissä kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa CYP3A4:n spesifinen esto ketokonatsolilla ei vaikuttanut merkittävästi eksemestaaniin farmakokinetiikkaan.

Kun yhteisvaikutustutkimuksessa annettiin CYP450:tä potentisti indusoivaa rifampisiinia 600 mg vuorokaudessa ja 25 mg:n kerta-annos eksemestaania, eksemestaaniin 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 lääkkeaineet (esim. fenytoiini ja karbamatsipiini) 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, erittyykö 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 statuksensa 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 estrogeeni puutoksen 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*

Leukopenia<sup>(\*\*)</sup>

<i>Yleinen</i> <i>Tunteeton</i>	Trombosytopenia <sup>(**)</sup> Lymfosyttimäärän lasku <sup>(**)</sup>
<b><i>Immuunijärjestelmä:</i></b> <i>Melko harvinainen</i>	Yliherkkyys
<b><i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i></b> <i>Yleinen</i>	Ruokahaluttomuus
<b><i>Psyykkiset häiriöt:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i>	Masennus, unettomuus
<b><i>Hermosto:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i> <i>Yleinen</i> <i>Harvinainen</i>	Päänsärky, heitehuimaus Rannekanavaoireyhtymä, parestesia Uneliaisuus
<b><i>Verisuonisto:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i>	Kuumat aallot
<b><i>Ruoansulatuselimistö:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i> <i>Yleinen</i>	Vatsakipu, pahoinvointi Oksentelu, ripuli, ummetus, ruoansulatushäiriöt
<b><i>Maksa ja sappi:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i>  <i>Harvinainen</i>	Maksaentsyymien nousu, veren bilirubiinin nousu, veren AFOS-arvon nousu Hepatiitti <sup>(†)</sup> , kolestaattinen hepatiitti <sup>(†)</sup>
<b><i>Iho ja ihonalainen kudos:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i> <i>Yleinen</i> <i>Harvinainen</i>	Lisääntynyt hikoilu Hiustenlähtö, ihottuma, urtikaria, kutina Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi <sup>(†)</sup>
<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i> <i>Yleinen</i>	Nivelkipu ja tuki- ja liikuntaelinten kivut <sup>(*)</sup> Luunmurtuma, luukato
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i></b> <i>Hyvin yleinen</i> <i>Yleinen</i>	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 lymfosyttimäärän vähenemistä on havaittu noin 20 %:lla Aromasin-valmistetta saaneista potilaista, erityisesti niillä, joilla oli jo ennestään lymfosytopenia. Näiden potilaiden keskimääräiset lymfosyttiarvot eivät kuitenkaan muuttuneet merkittävästi 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).

<b>Haittatapahtumat ja sairaudet</b>	<b>Eksemestaani (n = 2249)</b>	<b>Tamoksifeeni (n = 2279)</b>
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 eksemestaaniryhmässä 4,5 %:lla ja tamoksifeeniryhmässä 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 eksemestaaniryhmässä keskimäärin 7–9 % kun taas lumelääkeryhmässä se suureni 1 %. Lisäksi apolipoproteiini A1 pieneni eksemestaaniryhmässä 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 eksemestaaniryhmässä kuin tamoksifeeniryhmässä (0,7 % vs < 0,1 %). Suurin osa eksemestaanipotilaista, 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 tutkimuskeskuksen 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

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/m<sup>2</sup>:n perusteella. Yliannostukseen ei ole spesifistä antidootia, 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 aromataasinestäjä, antineoplastinen aine  
ATC-koodi: L02BG06

#### Vaikutusmekanismi

Eksemestaani on irreversiibeli steroidaalinen aromataasinestäjä, 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, valmisteella 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 liittämisshoito

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 liittämisshoidon 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 liittämisshoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2–3 vuoden jälkeen Aromasin-valmisteeseen, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkittävä parannus tautivapaassa

elinajassa verrattuna tamoksifeenihoitoon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana Aromasin pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä 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 eksemestaaniyryhmässä (222 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniin (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  $\chi^2$  -testi:  $p = 0,0069$ ) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, 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*
<b>Tautivapaa elinaika<sup>a</sup></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>Rintasyöpävapaa elinaika<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 elinaika<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>Kokonaiselinajanaika<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 = estrogeenireseptoriposiitiviset 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> Kokonaiselinajanaika = mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

Lisäanalyysissa, johon otettiin mukaan potilaat, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitehiyksien 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 (riskitehiyksien 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 tamoksifeeniin eduksi havaittiin potilailla, joiden imusolmukestatus oli tuntematon, jotka olivat saaneet jotakin muuta solunsalpaajahoidoa tai joiden aiemman hormonihoidon status ei ollut tiedossa.

Eksemestaaniin lisäsi myös merkitsevästi rintasyöpävapaata elinaikaa (riskitehiyksien suhde 0,82;  $p = 0,00263$ ) ja metastasoinnista vapaata elinaikaa (riskitehiyksien suhde 0,85;  $p = 0,02425$ ).

Aromasin pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä, mutta vaikutus ei enää ollut tilastollisesti merkitsevä tämän tutkimusjakson aikana (riskitehiyksien suhde 0,74;  $p = 0,12983$ ). Koko tutkimusjoukossa havaittiin suuntaus kokonaiselinajan paranemiseen eksemestaaniiryhmässä (373 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniin (420 kuolemantapausta), riskitehiyksien 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 riskitehiyksien suhde 0,82; Waldin  $\chi^2$  -testi:  $p = 0,0082$ ) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi solunsalpaajahoido, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu.

Lisäanalyysissa, johon otettiin mukaan potilaat, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitehiyksien 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 eksemestaaniyryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään (169 [7,3 %] vs. 122 [5,2 %],  $p = 0,004$ ), mutta osteoporootisina 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 liittämisshoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2–3 vuoden jälkeen eksemestaaniin, liittyy kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenhoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä 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 merkitsevästi koko tutkimusjoukossa: eksemestaaniyryhmässä 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:  $p = 0,07881$ ) eksemestaaniyryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään.

Koko tutkimusjoukossa kuolemanriskin havaittiin pienenevän tilastollisesti merkitsevästi 14 % (kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde 0,86; Waldin  $\chi^2$  -testi:  $p = 0,0257$ ) eksemestaaniyryhmässä 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 ( $p = 0,004$ ).

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

	Tapahtumia/n		Riskitiheyksien suhde	
	Eksemestaani	Tamoksifeeni	Riskitiheyksien suhde	p-arvo
<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
Kontralateraalisen 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

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

	Tapahtumia/n		Riskiteheyksien suhde	
	Eksemestaa ni	Tamoksifeeni	Riskiteheyksien suhde	p-arvo
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 elinaika <sup>a</sup>	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.

- Tautivapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisin rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.
- Rintasyöpävapaa 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 liittäen hoitona 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 aldoaketoreduktaasien 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 erittyy virtsaan muuttumattomana 1 %. <sup>14</sup>C-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 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), 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 ennaikaisten 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**

#### Tablettiydin

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 Kestoaika**

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

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aromasin 25 mg tablett, dragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: exemestan

En dragerad tablett innehåller 25 mg exemestan.

#### Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller 30,2 mg sackaros och 0,003 mg metylparahydroxibensoat (E218).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, dragerad.

Rund, bikonvex, benvit dragerad tablett märkt 7663 på den ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Aromasin är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2–3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling.

Aromasin är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter antiöstrogen behandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna och äldre patienter*

Den rekommenderade dosen av Aromasin är en 25 mg tablett en gång dagligen, helst efter måltid.

Hos patienter med tidig bröstcancer ska adjuvant behandling med Aromasin pågå under en sammanlagd tid av 5 års sekventiell adjuvant hormonbehandling (tamoxifen följt av Aromasin), eller tills tumörrecidiv inträffar.

Hos patienter med avancerad bröstcancer ska behandling med Aromasin fortsätta till dess att tumören visar tydliga tecken på progress.

Dosen behöver ej justeras hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

##### Pediatrisk population

Rekommenderas ej för behandling av barn.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning hos premenopausala kvinnor samt hos gravida eller ammande kvinnor.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Aromasin ska inte ges till premenopausala kvinnor. Därför ska, om det är kliniskt befogat, det postmenopausala tillståndet bekräftas genom bestämning av LH-, FSH- och östradiolnivåer.

Aromasin ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Aromasin tabletter innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Aromasin tabletter innehåller metylparahydroxibensoat som kan orsaka allergisk reaktion (möjlig fördröjd).

Aromasin sänker östrogennivåerna kraftigt, och minskad bentäthet (BMD) och ökad frekvens av frakturer har observerats som följd av behandlingen (se avsnitt 5.1). Vid inledningen av adjuvant behandling med Aromasin ska kvinnor med osteoporos, eller med risk för osteoporos, genomgå en bentäthetsundersökning som ska utvärderas enligt rådande kliniska riktlinjer och praxis. För patienter med långt framskriden sjukdom ska bentätheten utvärderas från fall till fall. Även om tillförlitliga data saknas som visar effekten av behandling av minskad bentäthet orsakad av Aromasin, ska patienter som behandlas med Aromasin övervakas noga och behandling av, eller profylax mot, osteoporos ska inledas för patienter med förhöjd risk.

Rutinutvärdering av 25-hydroxyvitamin D-nivåer innan behandling med aromatashämmare sätts in ska övervägas på grund av den höga prevalensen av allvarlig D-vitaminbrist hos kvinnor med tidig bröstcancer. Kvinnor med D-vitaminbrist ska få D-vitamin tillskott.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*In vitro*-studier visade att läkemedlet metaboliseras via cytokrom P450 CYP 3A4 och aldoketoreduktas (se avsnitt 5.2) och inte hämmar några av de huvudsakliga CYP-isoenzymerna. I en klinisk farmakokinetisk studie visade den specifika hämningen av CYP 3A4 med ketokonazol inga signifikanta effekter på farmakokinetiken av exemestan.

I en interaktionsstudie med rifampicin, en kraftig CYP450-inducerare, med en daglig dos av 600 mg och en singeldos av exemestan 25 mg, reducerades AUC för exemestan med 54 % och  $C_{max}$  med 41 %. Eftersom den kliniska relevansen av denna interaktion inte har utvärderats, kan samtidig administrering av läkemedelspreparat som rifampicin, antikonvulsiva medel (t.ex. fenytoin och karbamazepin) och naturläkemedel innehållande *Hypericum perforatum* (johannesört), kända för att inducera CYP3A4, minska effekten av Aromasin

Aromasin ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedelspreparat som metaboliseras via CYP 3A4 och har ett smalt terapeutiskt index. Det finns ingen klinisk erfarenhet av samtidig behandling med Aromasin och andra läkemedel mot cancer.

Aromasin ska inte ges tillsammans med läkemedel som innehåller östrogen eftersom detta skulle motverka den farmakologiska effekten.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inga kliniska data där gravida fått behandling med Aromasin. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Därför är Aromasin kontraindicerat för gravida kvinnor.

##### Amning

Det är inte känt om exemestan utsöndras i bröstmjolk. Aromasin ska inte ges till ammande kvinnor.

##### Kvinnor i perimenopaus eller fertil ålder

Läkaren bör diskutera behovet av adekvat antikonception med kvinnor i fertil ålder, inklusive kvinnor som är i perimenopaus eller nyligen kommit in i postmenopaus, tills postmenopaus är konstaterad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Exemestan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Dåsighet, sömnhet, kraftlöshet och yrsel har rapporterats i samband med användning av exemestan. Patienter ska informeras att om dessa symtom visar sig, kan den fysiska och/eller mentala förmåga som krävs för att hantera maskiner eller köra bil vara försämrade.

#### 4.8 Biverkningar

Aromasin tolererades i huvudsak väl i samtliga prövningar med standarddosen 25 mg Aromasin per dag, och biverkningarna var vanligen lindriga eller måttliga.

Av patienter med tidig bröstcancer, som erhållit adjuvant behandling med Aromasin efter initial adjuvant tamoxifenbehandling, avbröt 7,4 % behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var blodvallningar (22 %), ledvärk (18 %) och trötthet (16 %).

Andelen patienter som avbröt på grund av biverkningar var 2,8 % av hela patientpopulationen med avancerad bröstcancer. De vanligaste rapporterade biverkningarna var blodvallningar (14 %) och illamående (12 %).

De flesta biverkningarna kan tillskrivas de normala farmakologiska konsekvenserna av sänkta nivåer av östrogen (t.ex. blodvallningar).

De biverkningar som rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktion anges nedan efter klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### ***Blodet och lymfsystemet:***

*Mycket vanliga*

Leukopeni(\*\*)

*Vanliga*

Trombocytopeni(\*\*)

*Ingen känd frekvens*

Minskat antal lymfocyter(\*\*)

##### ***Immunsystemet:***



<i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition:</b>	
<i>Vanliga</i>	Nedsatt aptit
<b>Psykiska störningar:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Depression, sömnlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel
<i>Vanliga</i>	Karpaltunnelsyndrom, parestesi
<i>Sällsynta</i>	Sömnighet
<b>Blodkärl:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Blodvallningar
<b>Magtarmkanalen:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Buksmärta, illamående
<i>Vanliga</i>	Kräkningar, diarré, förstoppning, dyspepsi
<b>Lever och gallvägar:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Förhöjd nivå av leverenzym, förhöjd nivå av bilirubin i blodet, förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas i blodet
<i>Sällsynta</i>	Hepatit <sup>(†)</sup> , kolestatisk hepatit <sup>(†)</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Ökad svettning
<i>Vanliga</i>	Håravfall, hudutslag, urtikaria, pruritus
<i>Sällsynta</i>	Akut generaliserad exantematös pustulos <sup>(†)</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Led och muskuloskeletal smärta(*)
<i>Vanliga</i>	Fraktur, osteoporos
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</b>	
<i>Mycket vanliga</i>	Smärta, trötthet
<i>Vanliga</i>	Perifert ödem, asteni

(\*) Inkluderar: ledvärk och sporadisk värk i extremitet, osteoartrit, ryggvärk, artrit, myalgi och stelhet i leder.

(\*\*) Hos patienter med avancerad bröstcancer har trombocytopeni och leukopeni rapporterats i sällsynta fall. En tillfällig minskning av lymfocyter har observerats hos ungefär 20 % av de patienter som fått Aromasin, särskilt hos patienter med tidigare lymfopeni. Medelvärden av antalet lymfocyter hos dessa patienter förändrades emellertid inte signifikant över tiden och ingen motsvarande ökning av virusinfektioner observerades.

Dessa effekter har inte observerats i studier hos patienter behandlade för tidig bröstcancer.

<sup>(†)</sup> Frekvensen har beräknats med regeln 3/X.

Tabellen nedan visar frekvensen av i förväg specificerade biverkningar och sjukdomar i studien på tidig bröstcancer ”Intergroup Exemestane Study” (IES), oberoende av samband, rapporterades hos patienter under behandling i studien och upp till 30 dagar efter avslutad behandling.

<b>Biverkningar samt sjukdomar</b>	<b>Exemestan (n = 2 249)</b>	<b>Tamoxifen (n = 2 279)</b>
Blodvällningar	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Trötthet	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Huvudvärk	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Sömlöshet	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Ökad svettning	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologiska besvär	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Yrsel	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Illamående	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporos	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Vaginal blödning	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Annan primär cancer	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Kräkningar	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Synstörningar	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolism	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporotisk fraktur	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Hjärtinfarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2%)

I IES-studien var frekvensen ischemiska hjärtbiverkningar 4,5 % och 4,2 % i exemestan- respektive tamoxifenarmen. Ingen signifikant skillnad noterades för enskilda kardiovaskulära biverkningar, inklusive hypertension (9,9 % respektive 8,4 %), hjärtinfarkt (0,6 % respektive 0,2 %) och hjärtsvikt (1,1 % respektive 0,7 %).

I IES-studien förekom hyperkolesterolemi i högre grad i samband med behandling med exemestan jämfört med tamoxifen (3,7 % respektive 2,1 %).

I en annan, dubbelblind och randomiserad studie, där postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer, lågrisk, behandlades med exemestan (n = 73) eller placebo (n = 73) i 24 månader, var den genomsnittliga reduktionen av plasma-HDL-kolesterol 7–9 % vid behandling med exemestan, jämfört med en ökning med 1 % vid placebo. Det var också en minskning med 5-6 % av apolipoprotein A1 hos exemestangruppen jämfört med 0–2 % för placebo. Effekten på andra analyserade lipidparametrar (total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein-B och lipoprotein-A) var likvärdiga för de två behandlingsgrupperna. Den kliniska signifikansen är inte känd.

I IES-studien observerades att magsår inträffande i högre grad vid behandling med exemestan jämfört med tamoxifen (0,7 % respektive < 0,1 %). Majoriteten av patienterna som behandlades med exemestan och som hade magsår behandlades samtidigt med NSAID och/eller hade haft magsår tidigare.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

Kliniska prövningar har utförts med Aromasin tillfört i upp till 800 mg som engångsdos till friska frivilliga kvinnor eller i upp till 600 mg dagligen till postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. Den engångsdos av Aromasin som skulle kunna förorsaka livshotande symtom är inte känd. Hos råttor och hund observerades dödlighet efter orala engångsdoser motsvarande 2 000 respektive 4 000 gånger den rekommenderade humana dosen baserat på mg/m<sup>2</sup>. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering och behandlingen måste vara symptomatisk. Allmän understödande behandling, inklusive frekvent övervakning av vitala funktioner och noggrann observation av patienten, är indicerad.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Steroid aromatashämmare; medel vid tumörsjukdomar.  
ATC-kod: L02BG06

#### Verkningsmekanism

Exemestan är en irreversibel, steroid aromatashämmare, strukturellt besläktad med det naturligt förekommande ämnet androstendion. Hos postmenopausala kvinnor produceras östrogen primärt genom omvandling av androgener till östrogen med hjälp av enzymet aromatas i perifer vävnad. Östrogenminskning via aromatashämning är en effektiv och selektiv behandling av hormonberoende bröstcancer hos post-menopausala kvinnor. Hos post-menopausala kvinnor minskade Aromasin peroralt signifikant östrogen-koncentrationen i serum med start från en 5 mg dos och nådde maximal minskning (> 90 %) med en dos på 10 - 25 mg. Hos postmenopausala bröstcancerpatienter behandlade med en daglig dos på 25 mg, minskade helkroppsaromatiseringen med 98 %.

Exemestan har inte någon progestogen eller östrogen aktivitet. En liten androgen aktivitet, troligen beroende på 17-hydro-derivatet, har observerats huvudsakligen vid höga doser. I försök med multipla dagliga doser hade Aromasin ingen detekterbar effekt på biosyntesen av kortisol eller aldosteron i binjuren, varken före eller efter ACTH-stimulering. Därigenom demonstrerade Aromasin sin selektivitet med avseende på övriga enzymer involverade i steroid-syntesen.

Glukokortikoid- eller mineralokortikoidersättning behövs därför inte. En icke dosberoende lätt ökning av serumnivåer av LH och FSH har observerats även vid låga doser. Denna effekt är emellertid förväntad för denna farmakologiska klass och är troligen resultatet av feedback på hypofysnivå. Detta beror på att reduktion av östrogennivåer stimulerar hypofysutsöndringen av gonadotropiner också hos postmenopausala kvinnor.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Adjuvant behandling av tidig bröstcancer

I en multicenter, randomiserad, dubbelblind klinisk prövning (IES) med 4 724 postmenopausala patienter med positiv östrogenreceptorstatus eller okänd primär bröstcancer som varit sjukdomsfria efter adjuvant tamoxifenbehandling i 2–3 år, randomiserades till 3–2 års behandling med Aromasin (25 mg/dag) eller tamoxifen (20 eller 30 mg/dag). Den totala tiden för hormonbehandlingen var 5 år.

##### IES 52 månaders median uppföljning

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en median uppföljningsperiod på 52 månader, visade resultaten att en sekventiell behandling med Aromasin efter 2–3 års adjuvant tamoxifenbehandling gav en klinisk och statistisk signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad

(DFS) jämfört med kontinuerlig tamoxifenbehandling. Analyser visade att Aromasin under den observerade studieperioden minskade risken för recidiv av bröstcancer med 24 % jämfört med tamoxifen (hazard ratio 0,76;  $p = 0,00015$ ). Exemestans fördel vad gäller effekt mätt i DFS jämfört med tamoxifen var tydlig oavsett nodal status eller tidigare kemoterapi.

Aromasin minskade även signifikant risken för kontralateral bröstcancer (hazard ratio 0,57,  $p = 0,04158$ ).

I hela studiepopulationen noterades en tendens till förlängd överlevnad vid behandling med exemestan (222 dödsfall) jämfört med tamoxifen (262 dödsfall), hazard ratio 0,85 (log-rank test:  $p = 0,07362$ ), motsvarande en 15-procentig reduktion av risken för dödsfall, till exemestans fördel. En statistiskt signifikant 23-procentig minskning av risken för dödsfall (hazard ratio för total överlevnad 0,77; Wald chi square test:  $p = 0,0069$ ) observerades för exemestan jämfört med tamoxifen när justering för i förväg specificerade prognosfaktorer hade gjorts (d.v.s., ER-status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater).

### De viktigaste effektresultaten hos hela patientgruppen (intention to treat populationen) och patienter med positiv östrogenreceptorstatus, vid 52 månader:

Endpoint	Exemestan	Tamoxifen	Hazard Ratio	p-värde*
Population	Händelser/n (%)	Händelser /n (%)	(95 % CI)	
<b>Sjukdomsfri överlevnad<sup>a</sup></b>				
Samtliga patienter	354/2 352 (15,1 %)	453/2 372 (19,1 %)	0,76 (0,67–0,88)	0,00015
ER+ patienter	289/2 023 (14,3 %)	370/2 021 (18,3 %)	0,75 (0,65–0,88)	0,00030
<b>Kontralateral bröstcancer</b>				
Samtliga patienter	20/2 352 (0,9 %)	35/2 372 (1,5 %)	0,57 (0,33–0,99)	0,04158
ER+ patienter	18/2 023 (0,9 %)	33/2 021 (1,6 %)	0,54 (0,30–0,95)	0,03048
<b>Bröstcancerfri överlevnad<sup>b</sup></b>				
Samtliga patienter	289/2 352 (12,3 %)	373/2 372 (15,7 %)	0,76 (0,65–0,89)	0,00041
ER+ patienter	232/2 023 (11,5 %)	305/2 021 (15,1 %)	0,73 (0,62–0,87)	0,00038
<b>Metastasfri överlevnad<sup>c</sup></b>				
Samtliga patienter	248/2 352 (10,5 %)	297/2 372 (12,5 %)	0,83 (0,70–0,98)	0,02621
ER+ patienter	194/2 023 (9,6 %)	242/2 021 (12,0 %)	0,78 (0,65–0,95)	0,01123
<b>Total överlevnad<sup>d</sup></b>				
Samtliga patienter	222/2 352 (9,4 %)	262/2 372 (11,0 %)	0,85 (0,71–1,02)	0,07362
ER+ patienter	178/2 023 (8,8 %)	211/2 021 (10,4 %)	0,84 (0,68–1,02)	0,07569

\* Log-rank test; ER+ patienter = patienter med positiv östrogenreceptorstatus

<sup>a</sup> Sjukdomsfri överlevnad definieras som första förekomst av lokal eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död oavsett orsak.

<sup>b</sup> Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokal eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död i bröstcancer.

<sup>c</sup> Metastasfri överlevnad definieras som första förekomst av distalt recidiv eller död i bröstcancer.

<sup>d</sup> Total överlevnad definieras som död oavsett orsak.

Vid ytterligare analys av undergruppen patienter med östrogenreceptorpositiv eller okänd status, var hazard ratio 0,83 (log-rank test:  $p = 0,04250$ ) för den icke säkerställda totala överlevnaden, motsvarande en kliniskt och statistiskt signifikant 17-procentig reduktion av risken för dödsfall.

Resultat från IES delstudie på bentäthet visade att kvinnor behandlade med Aromasin efter 2-3 års tamoxifenbehandling fick en måttlig reduktion av bentätheten. I den övergripande studien var

incidensen av frakturer under den 30 månader långa behandlingsperioden högre hos patienter behandlade med Aromasin jämfört med tamoxifen (4,5 % respektive 3,3 %,  $p = 0,038$ ).

Resultat från IES delstudie av endometrietjocklek, visar att efter 2 års behandling är medianreduktionen av endometriets slemhinnetjocklek 33 % hos patienter behandlade med Aromasin, jämfört med en icke mätbar förändring hos patienter behandlade med tamoxifen.

Endometrieförtjockning som rapporterats vid behandlingens insättande återgick till den normala (< 5 mm) hos 54 % av patienterna som behandlades med Aromasin.

#### *IES median uppföljningsperiod på 87 månader*

Efter en mediantid på cirka 30 månaders behandling och en median uppföljningsperiod på cirka 87 månader, visade resultaten att sekventiell behandling med exemestan efter 2–3 års adjuvant tamoxifenbehandling gav en klinisk och statistisk signifikant förbättring av DFS jämfört med kontinuerlig tamoxifenbehandling. Resultaten visade att Aromasin under den observerade studieperioden signifikant minskade risken för recidiv av bröstcancer med 16 % jämfört med tamoxifen (hazard ratio 0,84;  $p = 0,002$ ).

Totalt sett var exemestans fördel vad gäller den välgörande effekten mätt i DFS jämfört med kemoterapi eller hormonell behandling tydlig oavsett nodal status eller tidigare kemoterapi eller hormonell behandling. Statistisk signifikans kvarstod inte i ett fåtal undergrupper med liten urvalsstorlek. Dessa visade en tendens som talar till förmån för exemestan hos patienter med mer än nio positiva körtlar eller tidigare kemoterapi med CMF. Hos patienter med okänd nodal status, annan tidigare kemoterapi samt okänd status eller avsaknad av status för tidigare hormonbehandling observerades en icke-statistisk signifikant tendens som talar till förmån för tamoxifen.

Dessutom förlängde exemestan signifikant bröstcancerfri överlevnad (hazard ratio 0,82,  $p = 0,00263$ ) och metastasfri överlevnad (hazard ratio 0,85,  $p = 0,02425$ ).

Aromasin minskade även risken för kontralateral bröstcancer, även om effekten inte längre var statistiskt signifikant under den här observerade studieperioden (hazard ratio 0,74,  $p = 0,12983$ ). I hela studiepopulationen observerades en tendens till förlängd total överlevnad vid behandling med exemestan (373 dödsfall) jämfört med tamoxifen (420 dödsfall) med en hazard ratio på 0,89 (log-rank test:  $p = 0,08972$ ), motsvarande 11 % minskning av risken för dödsfall till exemestans fördel. Vid justering för i förväg specificerade prognosfaktorer (dvs. ER-status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och bisfosfonater) observerades en statistiskt signifikant minskning på 18 % av risken för dödsfall (hazard ratio för total överlevnad 0,82; Wald chi square-test:  $p = 0,0082$ ) för exemestan jämfört med tamoxifen för hela studiepopulationen.

I den ytterligare analysen för undergruppen av patienter med östrogenreceptorpositiv eller okänd status var hazard ratio 0,86 (log-rank test:  $p = 0,04262$ ) för den icke säkerställda totala överlevnaden, motsvarande en kliniskt och statistiskt signifikant minskning för risken för dödsfall med 14 %.

Resultat från en delstudie av bentäthet visade att behandling med exemestan i 2–3 år efter 3–2 års behandling med tamoxifen ökade benförlusten under behandlingen (genomsnittlig förändring i procent från baslinjen för BMD efter 36 månader: -3,37 [ryggrad], -2,96 [bäcken] för exemestan och -1,29 [ryggrad], -2,02 [bäcken] för tamoxifen). Vid slutet av den 24 månader långa efterbehandlingsperioden sågs dock minimala skillnader i förändring av BMD från baslinjen för båda behandlingsgrupperna. Gruppen som fick tamoxifen hade något större slutliga minskningar av BMD på alla platser (genomsnittlig förändring i procent från baslinjen för BMD efter 24 månaders behandling -2,17 [ryggrad], -3,06 [bäcken] för exemestan och -3,44 [ryggrad], -4,15 [bäcken] för tamoxifen).

Alla frakturer som rapporterades vid behandling och under uppföljning var signifikant högre i gruppen som fick exemestan jämfört med gruppen som fick tamoxifen (169 [7,3 %] jämfört med 122 [5,2 %];  $p = 0,004$ ), men ingen skillnad noterades i antal frakturer rapporterade som osteoporotiska.

#### *IES 119 månaders slutlig uppföljning*

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en medianuppföljningsperiod på 119 månader visade resultaten att en sekventiell behandling med exemestan efter 2 till 3 års adjuvant tamoxifenbehandling associerades med en kliniskt och statistiskt signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (DFS) jämfört med fortsatt tamoxifenbehandling. Analyser visade att exemestan under den observerade studieperioden minskade risken för recidiv av bröstcancer med 14 % jämfört med tamoxifen (hazard ratio 0,86,  $p = 0,00393$ ). Exemestans fördel vad gäller effekt mätt i DFS jämfört med tamoxifen var tydlig oavsett nodal status eller tidigare kemoterapi.

Exemestan gav även signifikant längre bröstcancerfri överlevnad (hazard ratio 0,83,  $p < 0,00152$ ) och metastasfri överlevnad (hazard ratio 0,86,  $p = 0,02213$ ). Exemestan minskade även risken för kontralateral bröstcancer, men den effekten var inte längre statistiskt signifikant (hazard ratio 0,75,  $p = 0,10707$ ).

I hela studiepopulationen fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i totalöverlevnad mellan de två grupperna, där 467 dödsfall (19,9 %) inträffade i exemestangruppen och 510 dödsfall (21,5 %) i tamoxifengruppen (hazard ratio 0,91,  $p = 0,15737$ , ej justerat för multipla test). I undergruppen patienter med östrogenreceptorpositiv eller okänd status var hazard ratio för den icke justerade total överlevnaden 0,89 (log-rank test:  $p = 0,07881$ ) i exemestangruppen jämfört med tamoxifengruppen.

I hela studiepopulationen observerades en statistiskt signifikant 14-procentig reduktion av risken för dödsfall (hazard ratio för totalöverlevnad 0,86; Wald chi square test:  $p = 0,0257$ ) för exemestan jämfört med tamoxifen när justering för i förväg specificerade prognosfaktorer hade gjorts (dvs. ER-status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater).

En lägre incidens av ytterligare primär cancer (ej bröstcancer) observerades hos patienter som behandlats med exemestan jämfört med patienter som behandlats med enbart tamoxifen (9,9 % jämfört med 12,4 %).

I huvudstudien, där medianuppföljningen hos samtliga deltagare var 119 månader (0–163,94) och medianvaraktigheten för exemestanbehandlingen var 30 månader (0–40,41), rapporterades incidensen för skelettfrakturen vara 169 patienter (7,3 %) i exemestangruppen jämfört med 122 patienter (5,2 %) i tamoxifengruppen ( $p = 0,004$ ).

### Effektresultat från IES hos postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer (intention to treat, ITT)

	Antal händelser		Hazard Ratio	p-värde
	Exemestan	Tamoxifen	Hazard Ratio	
<b>30 månaders medianbehandling och 34,5 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup>	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58–0,82)	0,00003
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	171	262	0,65 (95 % CI: 0,54–0,79)	< 0,00001
Kontralateral bröstcancer	8	25	0,32 (95 % CI: 0,15–0,72)	0,00340
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56–0,86)	0,00083
Total överlevnad <sup>d</sup>	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67–1,10)	0,22962
<b>30 månaders medianbehandling och 52 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup>	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67–0,88)	0,00015
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	289	373	0,76 (95 % CI: 0,65–0,89)	0,00041
Kontralateral bröstcancer	20	35	0,57 (95 % CI: 0,33–0,99)	0,04158
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70–0,98)	0,02621
Total överlevnad <sup>d</sup>	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71–1,02)	0,07362
<b>30 månaders medianbehandling och 87 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup>	552	641	0,84 (95 % CI: 0,75–0,94)	0,002
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	434	513	0,82 (95 % CI: 0,72–0,94)	0,00263

## Effektresultat från IES hos postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer (intention to treat, ITT)

	Antal händelser		Hazard Ratio	p-värde
	Exemestan	Tamoxifen	Hazard Ratio	
Kontralateral bröstcancer	43	58	0,74 (95 % CI: 0,50–1,10)	0,12983
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74–0,98)	0,02425
Total överlevnad <sup>d</sup>	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77–1,02)	0,08972
<b>30 månaders medianbehandling och 119 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup>	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77–0,95)	0,00393
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	517	608	0,83 (95 % CI: 0,74–0,93)	0,00152
Kontralateral bröstcancer	57	75	0,75 (95 % CI: 0,53–1,06)	0,10707
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75–0,98)	0,02213
Total överlevnad <sup>d</sup>	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81–1,04)	0,15737

CI = konfidensintervall, IES = Intergroup Exemestane Study, ITT = intention-to-treat.

e. Sjukdomsfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död oavsett orsak.

f. Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död i bröstcancer.

g. Metastasfri överlevnad definieras som första förekomst av distalt recidiv eller död i bröstcancer.

h. Total överlevnad definieras som död oavsett orsak.

### Behandling av avancerad bröstcancer

I en referentgranskad randomiserad kontrollerad klinisk prövning, visade Aromasin behandling med en daglig dos av 25 mg en statistiskt signifikant förlängning av överlevnad, tid till progression och tid till behandlingssvikt i jämförelse med standardhormonbehandling med megestrolacetat hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer i progress efter eller under pågående behandling med tamoxifen, antingen som adjuvant eller som förstahandsbehandling för avancerad bröstcancer.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administration av Aromasin tabletter absorberas exemestan snabbt. Den del av dosen som absorberas från mag-tarm-kanalen är stor. Den absoluta biotillgängligheten hos människa är inte känd, men den antas vara begränsad av en betydande första passage-effekt. Den absoluta biotillgängligheten hos rått och hund var 5 %, beroende på en liknande effekt. Efter en engångsdos på 25 mg uppnåddes maximala plasmanivåer på 18 ng/ml efter 2 timmar. Samtidigt intag av föda ökar biotillgängligheten med 40 %.

### Distribution

Distributionsvolymen för exemestan, ej korrigerad för oral biotillgänglighet, är ca 20 000 l. Kinetiken är linjär och den terminala halveringstiden är 24 timmar. Plasmaproteinbindningen är 90 % och är oberoende av koncentrationen. Exemestan och dess metaboliter binds inte till röda blodkroppar. Ingen oväntad ackumulation av exemestan sker efter upprepad dosering.

### Eliminering

Exemestan metaboliseras genom oxidation av metylengruppen i position 6 via isoenzym CYP 3A4 och/eller reduktion av 17-ketogruppen med aldoketoreduktas följt av konjugering. Clearance av exemestan är ca 500 l/timme, okorrigerat för oral biotillgänglighet.

Metaboliterna är antingen inaktiva eller mindre aktiva än modersubstansen vad beträffar hämning av aromatas. Mängden läkemedel som utsöndras oförändrat i urinen är 1 % av dosen. Lika stora andelar (40 %) av <sup>14</sup>C-märkt exemestan eliminerades i urin och faeces under en vecka.

### Särskilda patientgrupper

### *Ålder*

Inget signifikant samband mellan systemisk exponering av Aromasin och ålder har observerats.

### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) var den systemiska exponeringen av exemestan 2 gånger högre jämfört med friska frivilliga.

På grund av exemestans säkerhetsprofil, anses ingen justering av dosen vara nödvändig.

### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion är den systemiska exponeringen av exemestan 2–3 gånger större än hos friska frivilliga. På grund av exemestans säkerhetsprofil anses ingen justering av dosen vara nödvändig.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Toxikologiska studier

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råttor och hund sågs effekter på reproduktionsorganen, vilka i allmänhet kunde relateras till exemestans farmakologiska aktivitet. Andra toxiska effekter (på lever, njurar och centrala nervsystemet) sågs endast vid exponeringar, avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha lite klinisk relevans.

### Mutagenicitet

Exemestan var inte genotoxiskt i bakterier (Ames test), i V79-celler (kinesisk hamster), i hepatocyter i råttor eller i mikrokärntest i mus. Även om exemestan var klastogent i lymfocyter *in vitro*, var det inte klastogent i två *in vivo*-studier.

### Reproduktionstoxikologi

Exemestan var embryotoxiskt hos råttor och kanin vid systemiska exponeringsnivåer jämförbara med dem som uppnåddes hos människa vid 25 mg/dag. Det fanns inga tecken på teratogenicitet.

### Karcinogenicitet

I en två-årig karcinogenicitetsstudie på honråttor observerades inga behandlingsrelaterade tumörer. Studien avslutades vecka 92 på hanråttor på grund av tidig död orsakad av kronisk nefropati. I en två-årig karcinogenicitetsstudie på möss, observerades en ökad incidens av levertumörer hos båda könen vid måttliga och höga doser (150 och 450 mg/kg/dag). Detta fynd anses vara relaterat till en induktion av hepatiska mikrosomala enzymer, en effekt som observerats hos möss men inte i kliniska studier. En ökad incidens av adenom i njurtubuli noterades även hos hanmöss vid den höga dosen (450 mg/kg/dag). Denna förändring anses vara art- och könsspecifik och uppkom vid en dos som representerar en exponering 63 gånger högre än den som uppkommer vid klinisk dosering. Inga av dessa observerade effekter anses vara av klinisk relevans för behandling av patienter med exemestan.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kiseldioxid, kolloidal, vattenhaltig

Krospovidon

Hypromellos

Magnesiumstearat

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Polysorbat



Dragering  
Hypromellos  
Polyvinylalkohol  
Simetikon  
Makrogol  
Sackaros  
Magnesiumkarbonat, lätt  
Titandioxid (E 171)  
Metylparahydroxibensoat (E 218)  
Cetylestervax  
Talk  
Karnaubavax

Bläck  
Etanol  
Shellack  
Järnoxider (E 172)  
Titanoxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

15, 20, 30, 90, 100 och 120 tabletter i blisterförpackningar (aluminium-PVDC/PVC-PVDC).  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

14518

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

*Datum för det första godkännandet:* 8 november 1999

*Datum för den senaste förnyelsen:* 8 augusti 2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.9.2020