

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xemestan 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eksemestaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Eksemestaani on tarkoitettu pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon naisille, 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

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

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

Pitkälle edenneessä rintasyövässä eksemestaanihoitoa jatketaan, kunnes taudin eteneminen on ilmeistä.

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

Pediatriset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Eksemestaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sitä ei saa myöskään käyttää premenopausaalisilla, raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Ennen aromataasinestäjähoitoa aloittamista on harkittava 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden rutiininomaisesti määrittämistä, 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”.

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Varovaisuutta on noudatettava eksemestaanin käytössä yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja joiden terapeuttinen leveys on pieni. Eksemestaanin ja muiden syöpälääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä kokemusta.

Eksemestaania ei saa antaa yhdessä estrogeenia sisältävien lääkkeiden kanssa, sillä nämä kumoaisivat eksemestaanin farmakologisen vaikutuksen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Perimenopausaaliset naiset tai naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämän lääkkeen käytön yhteydessä on raportoitu tokkuraisuutta, uneliaisuutta, voimattomuutta ja huimausta.

Potilasta on varoitettava, että tällaiset oireet voivat ilmetessään heikentää koneiden käyttämisessä ja ajoneuvon kuljettamisessa tarvittavaa fyysistä ja/tai henkistä suorituskykyä.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

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

Taulukko 1

Veri ja imukudos:	
Hyvin yleinen	Leukopenia(**)
Yleinen	Trombosytopenia(**)
Tuntematon	Lymfosyttimäärän lasku(**)
Immuunijärjestelmä:	
Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitus:	
Yleiset	Ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset	Masennus, unettomuus
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky, huimaus
Yleiset	Rannekanavaoireyhtymä, parestesia
Harvinaiset	Uneliaisuus
Verisuonisto	
Hyvin yleiset	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Vatsakivut, pahoinvointi
Yleiset	Oksentelu, ripuli, ummetus, dyspepsia,
Maksa ja sappi:	
Hyvin yleinen	Maksaentsyymien nousu, veren bilirubiinin nousu, veren AFOS-arvon nousu
Harvinainen	Hepatiitti ^(†) , kolestaattinen hepatiitti ^(†)
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleiset	Lisääntynyt hikoilu
Yleiset	Ihottuma, hiustenlähtö, urtikaria, kutina
Harvinainen	Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi ^(†)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset	Nivelkipu- ja tuki- ja liikuntaelinten kivut (*)
Yleiset	Luunmurtuma, luukato
Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kipu, väsymys
Yleiset	Ääreisturvotus, voimattomuus

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

(**) Pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavissa potilaissa on harvoissa tapauksissa ilmoitettu esiintyvän trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Ajoittaista lymfosyttimäärän vähenemistä on havaittu noin 20 %:lla eksemestaania saaneista potilaista, ja etenkin 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 varhaisvaiheen rintasyövän hoitoa koskeneisiin tutkimuksiin osallistuneissa potilaissa.

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

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

Haittapahtumat ja sairaudet	Eksemestaani (n = 2 249)	Tamoksifeeni (n = 2 279)
Kuumat aallot	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Väsymys	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Päänsärky	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Unettomuus	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Lisääntynyt hikoilu	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologiset oireet	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Huimaus	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Pahoinvointi	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Luukato	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Verenvuoto emättimestä	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Muu primaarisyöpä	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Oksentelu	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Näköhäiriöt	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolia	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Luukadosta johtuva murtuma	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Sydäninfarkti	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

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

IES-tutkimuksessa eksemestaanin käytön yhteydessä ilmeni hyperkolesterolemiaa useammin kuin tamoksifeenihoidon yhteydessä (3,7 % vs 2,1 %).

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

IES-tutkimuksessa mahahaava todettiin hieman useammin eksemestaaniryhmässä kuin tamoksifeeniryhmässä (0,7 % vs < 0,1 %). Useimmat eksemestaania saaneista potilaista, joilla ilmeni mahahaava, saivat samanaikaista hoitoa tulehduskipulääkkeillä ja/tai heillä oli ollut mahahaava aiemminkin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa eksemestaania on annettu enintään 800 mg:n kerta-annoksina vapaaehtoisille terveille naisille ja enintään 600 mg:n vuorokausiannoksina postmenopausaalisille naisille, joilla oli pitkälle

edennyt rintasyöpä. Molemmat em. annokset olivat hyvin siedettyjä. Mahdollisesti hengenvaarallisia oireita aiheuttavan kerta-annoksen suuruutta ei tunneta. Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuolleisuutta sen jälkeen, kun rotille annettiin suun kautta 2 000 ja koirille 4 000 kertaa suurempia kerta-annoksia kuin ihmisille suositellaan laskettuna mg/m²:n perusteella. Yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä antidoottia, vaan hoito on oireenmukaista. Potilaalle tulisi antaa yleistä tukihoitoa, johon kuuluu peruselintoimintojen tiivis seuranta ja potilaan tilan jatkuva tarkkailu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Eksemestaani on irreversibili steroidaalinen aromataasinestäjä, joka on rakenteellisesti sukua aromataasin luonnolliselle substraatille, androsteenidionille. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeenejä muodostuu lähinnä siten, että androgeenit konvertoituvat aromataasientsyymien avulla estrogeeneiksi perifeerisissä kudoksissa. Estrogeenien deprivaatio aromataasin eston kautta on hormonista riippuvaisen rintasyövän tehokas ja selektiivinen hoito postmenopausaalisille naisille. Suun kautta annetun eksemestaani pienensi merkittävästi postmenopausaalisten naisten estrogeenipitoisuutta seerumissa 5 mg:n annoksesta lähtien. Maksimaalinen suppressio (> 90 %) saavutettiin annoksilla 10–25 mg. Niillä postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla, jotka saivat 25 mg eksemestaania vuorokaudessa, koko elimistön aromatisaatio väheni 98 %.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Varhaisvaiheen rintasyövän liittännäishoito

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

IES-tutkimuksen 52 kuukauden (mediaani) seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 52 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liittännäishoitoon (jossa tamoksifeeni 2–3 vuoden hoidon jälkeen vaihdettiin eksemestaaniin) liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkittävä tautivapaan elinajan pidentyminen verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumiskätkä 24 %:lla verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (riskisuhde 0,76; p = 0,00015). Eksemestaanin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinikaan verrattuna tamoksifeeniin oli ilmeinen

riippumatta potilaan imusolmukestatuksesta tai aiemmasta kemoterapiasta. Lisäksi eksemestaani pienensi kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä merkittävästi (riskisuhde 0,57; $p = 0,04158$).

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

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

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

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

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

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

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

^d 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 %:lla.

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

Tulokset kohdun limakalvoa koskeneesta IES alatutkimuksesta osoittavat, että 2 hoitovuoden jälkeen eksemestaanilla hoidettujen potilaiden kohdun limakalvo oli ohentunut (mediaani) 33 %:lla, kun taas tamoksifeenipotilailla ei ilmennyt huomattavaa muutosta. Tutkimushoidon alussa ilmoitettu kohdun limakalvon paksuuntuminen normalisoitui (< 5 mm) 54 %:lla eksemestaanilla hoidetuista potilaista.

IES-tutkimuksen 87 kuukauden (mediaani) seuranta

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

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

Eksemestaanin lisäksi myös merkitsevästi rintasyöpävapaata elinikaa (riskitiheyksien suhde 0,82; $p = 0,00263$) ja metastasoinnista vapaata elinikaa (riskitiheyksien suhde 0,85; $p = 0,02425$).

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

Lisäanalyysissä, johon otettiin mukaan potilaat, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde oli 0,86 (log-rank-testi: $p = 0,04262$). Tämä tarkoittaa, että kuolemanriski pieneni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 14 %. Luustoa koskevan alatutkimuksen tulokset osoittivat, että 2–3 vuotta kestävä eksemestaanin hoito 3–2 vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen lisäsi hoidon aikaista luustokatoa (luun mineraalitiheyden keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta 36 kuukauden kohdalla: eksemestaanin -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. Tamoksifeeniryhmässä luun mineraalitiheys väheni kaikissa mittauskohdissa hieman enemmän kuin eksemestaaniryhmässä (luun mineraalitiheyden keskimääräinen %-muutos 24 kuukautta hoidon jälkeen verrattuna lähtötasoon: eksemestaanin -2,17 [selkäranka], -3,06 [lantio]; tamoksifeeni -3,44 [selkäranka], -4,15 [lantio]).

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

Pitkälle edenneen rintasyövän hoito

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Eksemestaania ei kerry elimistöön odottamattomalla tavalla toistuvassa annostelussa.

Eliminaatio

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

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

Erityispopulaatioryhmät

Ikä

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Eksemestaaniin turvallisuusprofiilin ansiosta annoksen muuttamista ei kuitenkaan pidetä tarpeellisena.

Maksan vajaatoiminta

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 farmakologisista vaikutuksista, kuten sen vaikutuksista lisääntymiselimiin ja lisäsukupuolirauhasiin. Muita toksisia vaikutuksia (jotka kohdistuivat maksaan, munuaisiin tai keskushermostoon) havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistuksen riittävästi, eikä tällaisia vaikutuksia pidetty kovinkaan merkityksellisinä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus

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

Lisääntymistoksisuus

Eksemestaani oli alkiotoksinen rotille ja kaneille, kun systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisillä aiheutuva altistus vuorokausiannoksella 25 mg. Viitteitä teratogeenisuudesta ei ilmennyt.

Karsinogeenisuus

Naarasrotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyviä kasvaimia. Urosrotilla tutkimus lopetettiin viikolla 92 kroonisen munuaissairauden aiheuttamien ennenaikaisten kuolemien vuoksi. Hiirillä tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa maksan neoplasmien ilmaantuvuus lisääntyi sekä uroksilla että naarailla, kun annos oli keskisuuri (150 mg/kg/vrk) tai suuri (450 mg/kg/vrk). Tämän löydöksen arvellaan liittyvän maksan mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota havaittiin hiiritutkimuksissa mutta ei kliinisissä tutkimuksissa. Suuren annoksen (450 mg/kg/vrk) todettiin lisäävän myös munuaistiehyiden adenoomien ilmaantuvuutta uroshiirillä. Tätä muutosta pidetään laji- ja sukupuolispesifisenä, ja se ilmeni annoksella, jonka tuottama altistus oli 63 kertaa suurempi kuin mitä ihmisille tarkoitettulla hoitoannoksella ilmenee. Yhtäkään näistä havaituista vaikutuksista ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä eksemestaanihoitoa saaville potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Päällyste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaukset.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28358

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.1.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xemestan 25 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg exemestan.

Hjälpämnen med känd effekt

En tablett innehåller 0,4 mg glukos (som monohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Gul, bikonvex, rund (ca. 6 mm) filmdragerad tablett märkt "E9MT" på den ena sidan och "25" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Exemestan 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 Xemestan är en 25 mg tablett en gång dagligen, helst efter måltid.

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

Hos patienter med avancerad bröstcancer ska behandling med exemestan 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

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

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

Exemestan 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 Exemestan 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 Exemestan, ska patienter som behandlas med Exemestan 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-vitamintillskott.

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

Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukosgalaktosmalabsorption.

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 Johannesört (*Hypericum perforatum*), kända för att inducera CYP3A4, minska effekten av exemestan.

Exemestan 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 exemestan och andra läkemedel mot cancer.

Exemestan 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 exemestan. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Därför är exemestan kontraindicerat för gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om exemestan utsöndras i bröstmjölk. Xemestan 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

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

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

Av patienter med tidig bröstcancer, som erhölet adjuvant behandling med exemestan 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).

Tabell 1

Blodet och lymfsystemet:	
Mycket vanliga	Leukopeni(**)
Vanliga	Trombocytopeni(**)
Ingen känd frekvens	Minskat antal lymfocyter(**)
Immunsystemet:	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition:	
Vanliga	Nedsatt aptit
Psykiska störningar:	
Mycket vanliga	Depression, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet:	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Karpaltunnelsyndrom, parestesi
Sällsynta	Sömnhet

Blodkärl:	
Mycket vanliga	Blodvallningar
Magtarmkanalen:	
Mycket vanliga	Buksmärta, illamående
Vanliga	Kräkningar, diarré, förstoppning, dyspepsi
Lever och gallvägar:	
Mycket vanliga	Förhöjd nivå av leverenzym, förhöjd nivå av bilirubin i blodet, förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet
Sällsynta	Hepatit(†), kolestatisk hepatit(†)
Hud och subkutan vävnad:	
Mycket vanliga	Ökad svettning
Vanliga	Håravfall, hudutslag, urtikaria, pruritus
Sällsynta	Akut generaliserad exantematös pustulos(†)
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Mycket vanliga	Led och muskuloskeletal smärta(*)
Vanliga	Fraktur, osteoporos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Mycket vanliga	Smärta, trötthet
Vanliga	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 exemestan, särskilt hos patienter med tidigare lymfopeni. Medelvärdet 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.
(†) 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.

Biverkningar samt sjukdomar	Exemestan (n = 2 249)	Tamoxifen (n = 2 279)
Blodvallningar	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 (totalt 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Kliniska prövningar har utförts med exemestan 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 exemestan 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/m². Det finns ingen specifik antidot vid överdosering och behandlingen måste vara symtomatisk. 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 exemestan 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 exemestan ingen detekterbar effekt på biosyntesen av kortisol eller aldosteron i binjuren, varken före eller efter ACTH-stimulering. Därigenom demonstrerade exemestan 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 exemestan (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 exemestan efter 2–3 års adjuvant tamoxifenbehandling gav en klinisk och statistisk signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (DFS) jämfört med kontinuerlig tamoxifenbehandling. Analyser visade att exemestan 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. Exemestan 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 Population	Exemestan Händelser/n (%)	Tamoxifen Händelser/n (%)	Hazard Ratio (95 % CI)	p-värde*
Sjukdomsfri överlevnad^a				
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
Kontralateral bröstcancer				
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
Bröstcancerfri överlevnad^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
Metastasfri överlevnad^c				
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
Total överlevnad^d				
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

^a Sjukdomsfri överlevnad definieras som första förekomst av lokal eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död oavsett orsak.

^b Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokal eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död i bröstcancer.

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

^d 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 exemestan 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 exemestan 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 exemestan, 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 exemestan.

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 exemestan 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, $p = 0,02425$).

Exemestan 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 [rygggrad], -2,96 [bäcken] för exemestan och -1,29 [rygggrad], -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 [rygggrad], -3,06 [bäcken] för exemestan och -3,44 [rygggrad], -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.

Behandling av avancerad bröstcancer

I en referentgranskad randomiserad kontrollerad klinisk prövning, visade exemestan-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 exemestan 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 ackumulering 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 moderssubstanten vad beträffar hämning av aromatas. Mängden läkemedel som utsöndras oförändrat i urinen är 1 % av dosen. Lika stora andelar (40 %) av ^{14}C -märkt exemestan eliminerades i urin och faeces under en vecka.

Särskilda patientgrupper

Ålder

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLCR < 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 råtta 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.

Mutagenitet

Exemestan var inte genotoxiskt i bakterier (Ames test), i V79-celler (kinesisk hamster), i hepatocyter i råtta 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 råtta och kanin vid systemiska exponeringsnivåer jämförbara med dem som uppnåddes hos människa vid 25 mg/dag. Det fanns inga tecken på teratogenitet.

Karcinogenitet

I en två-årig karcinogenitetsstudie på honråttor observerades inga behandlingsrelaterade tumörer. Studien avslutades vecka 92 på hanråttor på grund av tidig död orsakad av kronisk nefropati. I en tvåårig karcinogenitetsstudie 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

mannitol

hypromellos

krospovidon (typ B)

polysorbat 80

mikrokristallin cellulosa

natriumstärkelseglykolat (typ A)

magnesiumstearat
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Dragering
karmellosnatrium
maltodextrin
glukosmonohydrat
titanoxid (E 171)
stearinsyra
gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-genomtrycksförpackningar
Förpackningsstorlekar: 30, 90 och 100 tabletter i genomtrycksförpackningar samt 30 enskilt förpackade tabletter (30x1).

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

Avansor Pharma Oy
Teknikvägen 14
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28358

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.1.2011
Datum för den senaste förnyelsen: 15.12.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉ

24.1.2022