

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aromasin, 25 mg kaetud tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kaetud tablett sisaldab 25 mg eksemestaani.

INN. *Exemestanum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Iga tablett sisaldab 30,2 mg sahharoosi ja 0,003 mg metüülparahüdroksübensoaati (E218).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Ümmargune kaksikkumer valkjast kaetud tablett, mille ühel küljel on märgistus 7663.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Varases staadiumis östrogeenireseptor-positiivse invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi postmenopausis naistel pärast vähemalt kaheaastast esialgset adjuvantravi tamoksifeeniga.

Kaugelearenenud rinnanäärme kartsinoomi ravi postmenopausis naistel (loomulik või kirurgiline postmenopaus), mis ei ole allunud varasemale ravile antiöstrogeenidega.

Efektiivsust ei ole näidatud östrogeenireseptor-negatiivse rinnanäärmevähiga patsientidel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

*Täiskasvanud ja eakad patsiendid*

Aromasini soovitatav annus on üks 25 mg tablett üks kord ööpäevas, eelistatavalt pärast sööki.

Varases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel peab ravi Aromasiniga jätkuma kuni viieaastase kombineeritud järjestikuse adjuvantse hormoonravikuuri (tamoksifeen ja seejärel Aromasin) lõpetamiseni, kasvaja retsidiveerumisel tuleb ravi varem lõpetada.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb ravi Aromasiniga lõpetada siis, kui kasvaja progresseerumine jätkub.

Maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuste korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

*Lapsed*

Ei soovitata lastel kasutada.

### 4.3 Vastunäidustused

Aromasini tabletid on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes, menopausieelsetele naistele ja rasedatele või imetavatele naistele.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aromasini ei tohi manustada menopausieelses seisundis endokriinseisundiga naistele. Seetõttu, kui kliiniliselt sobib, tuleb kinnitada menopausijärgset seisundit LH, FSH ja östradiooli tasemete määramise teel.

Aromasini peab kasutama ettevaatlikult patsientidel, kellel on maksa- või neerukahjustus.

Aromasini tabletid sisaldavad sahharoosi ja neid ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinevad pärilikkusega seotud fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasivaeguse probleemid.

Aromasini tabletid sisaldavad metüülparahüdroksübensoaati, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (võimalik, et aeglast tüüpi).

Aromasinil on tugev östrogeneeni taset alandav toime ning pärast selle manustamist on täheldatud luu mineraalse tiheduse vähenemist ja luumurdude suurenenud esinemissagedust (vt lõik 5.1). Adjuvantravi alustamisel Aromasiniga tuleb osteoporoosiga naistel või osteoporoosi tekkeriskiga naistel teha ravi algtaasel luu mineraalse tiheduse hindamine kehtivate kliiniliste juhiste ja kliinilise praktika kohaselt. Kaugelearenenud haigusega patsientidel tuleb luutiheduse hindamist käsitleda juhupõhiselt. Kuigi ei ole kättesaadaval piisavalt andmeid, et näidata ravi toimet Aromasini põhjustatud luu mineraalse tiheduse vähenemisele, tuleb Aromasiniga ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida ja riskipatsientidel tuleb alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat.

Enne ravi alustamist aromataasi inhibiitoriga tuleb kaaluda 25-hüdroksü-vitamiin D sisalduse rutiinset kontrollimist, arvestades D-vitamiini tõsise puuduse suurt levimust varase rinnanäärmevähiga naistel. D-vitamiini puudusega naistele tuleb määrata täiendavalt D-vitamiini.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

*In vitro* uuringud on näidanud, et ravim metaboliseerub tsütokroom P450 CYP3A4 ja aldoketoreduktaaside vahendusel (vt lõik 5.2) ning ei inhibeerigi ühtegi peamist CYP isoensüümi. Ühes kliinilises farmakokineetika uuringus ei avaldanud CYP3A4 spetsiifiline inhibeerimine ketokonasooliga märkimisväärset toimet eksemestaani farmakokineetikale.

Koostoime uuringus, kus manustati tugevat CYP450 indutseerijat rifampitsiini annuses 600 mg ööpäevas ja eksemestaani ühekordses annuses 25 mg, vähenes eksemestaani AUC 54% ja  $C_{max}$  41%. Et selle koostoime kliinilist olulisust ei ole hinnatud, võib ravimitega, mis indutseerivad CYP3A4 näiteks rifampitsiini, antikonvulsantide (fenütoiini ja karbamasepiini) ning *Hypericum perforatum*'it (naistepunaürti) sisaldavate taimsete preparaatide koosmanustamine vähendada Aromasini efektiivsust.

Aromasini tuleb kasutada ettevaatlikult ravimitega, mida metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu ja millel on kitsas terapeutiline aken. Ei ole kliinilisi kogemusi Aromasini samaaegse kasutamise kohta teiste vähivastaste ravimitega.

Aromasini ei tohi manustada koos östrogeneeni sisaldavate ravimitega, sest need kõrvaldavad selle farmakoloogilise toime.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Aromasini kasutamise kohta raseduse ajal kliinilised andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud toksilisust reproduktsioonile (vt lõik 5.3). Seetõttu on Aromasin rasedatele vastunäidustatud.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas eksemestaaan eritub inimese rinnapiima. Imetavatel naistel ei tohi Aromasini kasutada.

#### Perimenopausis või viljastumisvõimelised naised

Arst peab sobivate rasestumisvastaste meetmete vajalikkusest rääkima rasestumisvõimeliste naistega, sh perimenopausis naiste või nendega, kes on hiljuti jõudnud postmenopausi, kuni nende postmenopaus on täielikult kinnitatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi kasutamisel on täheldatud uimasuse, unisuse, asteenia ja pearingluse esinemisest. Patsiente tuleb teavitada, et selliste nähtude ilmnemisel võib halveneda nende füüsiline ja/või vaimne võime, mis on tarvilik masinatega töötamisel või autojuhtimisel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõigis Aromasini tavaannusega 25 mg ööpäevas läbi viidud kliinilistes uuringutes oli Aromasin üldiselt hästi talutav, ning kõrvaltoimed olid tavaliselt kergekujulised kuni mõõdukad.

Patsientidest, kes said varase rinnanäärmevähi tõttu adjuvantravi Aromasiniga pärast esialgset adjuvantravi tamoksifeeniga, katkestas ravi 7,4%. Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid kuumahood (22%), liigesevalu (18%) ja väsimus (16%).

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 2,8% kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientide üldpopulatsioonist. Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid kuumahood (14%) ja iiveldus (12%).

Enamikku kõrvaltoimetest võib seostada östrogeenide puudusest tulenevate normaalsete füsioloogiliste reaktsioonidega (näiteks kuumahood).

Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemide ja esinemissageduste järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### ***Vere- ja lümfisüsteemihäired:***

<i>Aeg-ajalt</i>	Leukopeenia(**)
<i>Harv</i>	Trombotsütopeenia(**)
<i>Teadmata</i>	Lümfotsüütide arvu vähenemine(**)

##### ***Immuunsüsteemi häired:***

<i>Aeg-ajalt</i>	Ülitundlikkus
------------------	---------------

##### ***Ainevahetus- ja toitumishäired:***

<i>Sage</i>	Anoreksia
-------------	-----------

##### ***Psühhiaatrilised häired:***

<i>Väga sage</i>	Unetus
<i>Sage</i>	Depressioon

**Närvisüsteemi häired:**

<i>Väga sage</i>	Peavalu
<i>Sage</i>	Pearinglus, karpaalkanali sündroom, paresteesia
<i>Aeg-ajalt</i>	Unisus

**Vaskulaarsed häired:**

<i>Väga sage</i>	Kuumahood
------------------	-----------

**Seedetrakti häired:**

<i>Väga sage</i>	Iiveldus
<i>Sage</i>	Kõhuvalu, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, kõhulahtisus

**Maksa ja sapiteede häired:**

<i>Aeg-ajalt</i>	Hepatiit, kolestaatiline hepatiit, maksaensüümide tõus, vere bilirubiinisalduse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi tõus
------------------	--

**Naha- ja nahaaluskoe kahjustused:**

<i>Väga sage</i>	Suurenenud higistamine
<i>Sage</i>	Nahalööve, alopeetsia, urtikaaria, pruuritus
<i>Aeg-ajalt</i>	Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

**Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:**

<i>Väga sage</i>	Liigesvalu ja lihasluukonna valu(*)
<i>Sage</i>	Osteoporoos, luumurd

**Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:**

<i>Väga sage</i>	Väsimus
<i>Sage</i>	Valu, perifeerne turse
<i>Aeg-ajalt</i>	Asteenia

(\*) Hõlmavad artralgiat ja harvem jäsemete valu, osteoartriiti, seljavalu, artriiti, müalgiaid ja liigesejäikust.

(\*\*) Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel täheldati harva trombotsütopeniat ja leukopeeniat. Lümfotsüütide juhuslikku vähenemist on täheldatud umbes 20% patsientidest, kes said Aromasini, eriti juba olemasoleva lümfopeeniaga patsientidel. Siiski ei muutunud nendel patsientidel keskmised lümfotsüütide väärtused oluliselt aja jooksul ja ei täheldatud sellest tulenevat viirusnakkuste esinemissageduse suurenemist. Nimetatud kõrvaltoimeid ei täheldatud varases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel.

Allpool toodud tabel näitab vaatamata tekkepõhjusele eelnevalt täpsustatud kõrvaltoimete ja haiguste esinemissagedust varases staadiumis rinnanäärmevähi IES (*Intergroup Exemestane Study*) uuringus, millest teatasid patsiendid, keda raviti uuringuravimiga ja kuni 30 päeva pärast uuringu lõppemist.

<b>Kõrvaltoime ja haigus</b>	<b>Eksemestaani (n=2249)</b>	<b>Tamoksifeeni (n=2279)</b>
Kuumahood	<u>491 (21,8%)</u>	<u>457 (20,1%)</u>
Väsimus	<u>367 (16,3%)</u>	<u>344 (15,1%)</u>
Peavalu	<u>305 (13,6%)</u>	<u>255 (11,2%)</u>
Unetus	<u>290 (12,9%)</u>	<u>204 (9,0%)</u>
Suurenenud higistamine	<u>270 (12,0%)</u>	<u>242 (10,6%)</u>
Günekoloogilised vaevused	<u>235 (10,5%)</u>	<u>340 (14,9%)</u>
Uimasus	<u>224 (10,0%)</u>	<u>200 (8,8%)</u>
Iiveldus	<u>200 (8,9%)</u>	<u>208 (9,1%)</u>
Osteoporoos	<u>116 (5,2%)</u>	<u>66 (2,9%)</u>
Tupeverejooks	<u>90 (4,0%)</u>	<u>121 (5,3%)</u>
Teised primaarsed vähid	<u>84 (3,6%)</u>	<u>125 (5,3%)</u>
Oksendamine	<u>50 (2,2%)</u>	<u>54 (2,4%)</u>

Nägemishäired	<u>45 (2,0%)</u>	<u>53 (2,3%)</u>
Trombemboolia	<u>16 (0,7%)</u>	<u>42 (1,8%)</u>
Osteoporootiline luumurd	<u>14 (0,6%)</u>	<u>12 (0,5%)</u>
Müokardiinfarkt	<u>13 (0,6%)</u>	<u>4 (0,2%)</u>

IES-uuringus oli isheemiliste kardiaalsete sündmuste esinemissagedus eksemestaanigrupis ja tamoksifeenigrupis vastavalt 4,5% ja 4,2%. Mitte ühegi individuaalse kardiovaskulaarse sündmuse osas ei täheldatud gruppide vahel olulist erinevust: hüpertensioon (9,9% vs 8,4%), müokardiinfarkt (0,6% vs 0,2%) ja südamepuudulikkus (1,1% vs 0,7%).

IES-uuringus seostati eksemestaani kasutamist hüperkolesteroleemia suurema esinemissagedusega võrreldes tamoksifeeni kasutamisel täheldatuga (3,7% vs 2,1%).

Eraldiseisvas topeltpimedas randomiseeritud uuringus, milles osalesid postmenopausis naised, kellel oli väike varajase rinnanäärmevähi risk ja kellele manustati 24 kuu jooksul eksemestaani (N=73) või platseebot (N=73), seostati eksemestaani kasutamist plasma HDL-kolesterooli taseme langusega keskmiselt 7...9% võrra võrreldes 1% suurenemisega platseebo kasutamisel. Eksemestaanirühmas täheldati ka apolipoproteiin A1 sisalduse vähenemist 5...6% võrra võrreldes 0...2%-ga platseeborühmas. Mõju teistele analüüsitud lipiidide parameetritele (üldkolesterool, LDL-kolesterool, triglütseriidid, apolipoproteiin B ja lipoproteiin A) oli mõlemas ravirühmas väga sarnane. Nende tulemuste kliiniline tähtsus ei ole selge.

IES-uuringus täheldati eksemestaanigrupis maohaavandite suuremat esinemissagedust kui tamoksifeenigrupis (0,7% vs <0,1%). Enamus patsientidest, kellel eksemestaanigrupis täheldati maohaavandit, said kaasuvat ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ja/või oli neil anamneesis haavandtõbi.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Aromasiniga on läbi viidud kliinilised uuringud, mille käigus manustati tervetele naissoost vabatahtlikele ravimit ühekordses annuses kuni 800 mg ning kaugelearenenud rinnavähiga menopausijärgses eas naistele kuni 600 mg ööpäevas. Nimetatud annused olid hästi talutavad. Ei ole teada Aromasini ühekordne annus, mille korral võiksid tekkida eluohtlikud sümptomid. Rottidel ja koertel täheldati letaalsust pärast annuse ühekordset suukaudset manustamist, mis võrdus vastavalt 2000- ja 4000-kordse inimestele soovitatud annusega (ümberarvutatult vastavalt kehapindalale mg/m<sup>2</sup>). Spetsiifilist antidooti ei ole ning üleannustamise ravi peab toimuma sümptomaatiliselt. Näidustatud on üldine toetav ravi, kaasa arvatud eluliste funktsioonide sage jälgimine ja patsiendi hoolikas jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: steroidne aromataasi inhibiitor, kasvajavastane aine, ATC-kood: L02BG06

#### Toimemehhanism

Eksemestaan on pöördumatu toimega steroidne aromataasi inhibiitor, mis oma struktuurilt sarnaneb looduslikule substraadile androsteendioonile. Menopausijärgses eas naistel produtseeritakse östrogene peamiselt perifeersetes kudedes ensüüm aromataasi osalusel androgeenide muutmise teel östrogeenideks. Östrogeenide kõrvaldamine organismist aromataasi inhibeerimise teel on tõhus ja

selektiivne ravimeetod hormoonsõltuva rinnavähi puhul menopausjärgses eas naistel. Menopausijärgses eas naistel vähendas Aromasini suukaudne manustamine alates annustest 5 mg märkimisväärselt östrogeenide kontsentratsiooni seerumis, maksimaalne supressioon (>90%) saabus annusega 10...25 mg. Menopausijärgses eas rinnavähiga patsientidel, keda raviti ööpäevase annusega 25 mg, vähenes aromaatumise määr kogu organismis 98% võrra.

Eksemestaaan ei avalda progestageenset ega östrogeenset toimet. Peamiselt suurte annuste kasutamisel on täheldatud nõrka androgeenset toimet, mida tingib ilmselt 17-hüdro-derivaat. Uuringutes, kus manustati ravimit ööpäevas mitme annusena, ei tuvastatud Aromasinil märkimisväärselt toimet kortisooli või aldosteroonide biosünteesile neerupealistes, määratuna nii enne kui pärast adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) manustamist, mis näitab seega selle selektiivsust steroidide sünteesiprotsessis osalevate teiste ensüümide suhtes.

Seetõttu ei ole vajalik asendusravi glükokortikoidide või mineralokortikoididega. On täheldatud annusest sõltumatut LH ja FSH kontsentratsiooni vähest tõusu seerumis isegi väikeste annuste korral: siiski arvatakse, et see efekt on farmakoloogilist laadi ning tõenäoliselt tagasiside tulemus hüpofüsaarsel tasemel östrogeenide kontsentratsiooni languse tõttu. Hüpofüsaarsel tasemel östrogeenid stimuleerivad gonadotropiinide sekretsiooni hüpofüüsis ka menopausijärgses eas naistel.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Varases staadiumis rinnanäärmevähi adjuvantravi

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus (IES), mis viidi läbi 4724-l östrogeenretseptor-positiivse või teadmata östrogeenretseptor-staatusel esimese rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel, kes olid 2...3 aasta vältel pärast adjuvantravi tamoksifeeni alustamist olnud haigusvabad, manustati 2...3 aasta vältel randomiseeritud kas Aromasini (25 mg/ööpäevas) või tamoksifeeni (20 või 30 mg/ööpäevas), et lõpetada viieaastane hormoonravi kuur.

#### *IES-i keskmiselt 52 kuud kestnud jälgimine*

Pärast keskmiselt 30-kuulist raviperioodi ja keskmiselt 52-kuulist jälgimisperioodi selgus, et jätkuravi korral Aromasiniga pärast 2...3 aastast adjuvantravi tamoksifeeniga täheldati haigusvaba elulemuse (DFS – disease free survival) osas kliiniliselt ja statistiliselt olulist paranemist võrreldes tamoksifeenravi jätkamisega. Analüüs näitas, et uuringuperioodi vältel vähendas Aromasin tamoksifeeniga võrreldes rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeriski 24% võrra (riski määr 0,76;  $p=0,00015$ ). Eksemestaani soodne toime haigusvaba elulemuse osas võrreldes tamoksifeeniga ei sõltunud lümfisõlmede haaratusest ega varasemalt saadud keemiaravist.

Aromasin vähendas oluliselt ka kontralateraalse rinnanäärmevähi tekkeriski (riski määr 0,57;  $p=0,04158$ ).

Üldises uuringupopulatsioonis täheldati eksemestaanigrupis tamoksifeenigrupiga võrreldes suunda elulemuse paranemiseks (222 surmajuhtumit vs 262 surmajuhtumit) ja riskimäär eksemestaanigrupis oli 0,85 (logaritmiliste järkude test:  $p=0,07362$ ), mis tähendab 15%-list riski vähenemist eksemestaani kasuks. Pärast tulemuste kohandamist eeldefineeritud prognostiliste tegurite (näiteks östrogeenireseptorite staatus, lümfisõlmede haaratus, varasem keemiaravi, hormoonasendusravi kasutamine, ravi bisfosfonaatidega) suhtes täheldati eksemestaanigrupis tamoksifeeniga võrreldes statistiliselt olulist 23%-list surma riski vähenemist (üldise elulemuse riski määr 0,77; Waldi hii-ruut test:  $p=0,0069$ ).

### **52 kuu peamised efektiivsuse tulemused kõikidel patsientidel (kavatsusega ravida populatsioonis) ja östrogeenireseptor-positiivse rinnanäärmevähiga patsientidel**

Tulemusnäitaja Uuringupopulatsioon	Eksemestaani Juhte/n (%)	Tamoksifeen Juhte/n (%)	Riski määr (95% CI)	p- väärtus*
Haigusvaba elulemus <sup>a</sup> Kõik patsiendid	<u>354</u> /2352 (15,1%)	<u>453</u> /2372 (19,1%)	<u>0,76</u> (0,67...0,88)	<u>0,00015</u>

ER+ patsiendid	<u>289 /2023</u> (14,3%)	<u>370 /2021 (18,3%)</u>	<u>0,75 (0,65...0,88)</u>	<u>0,00030</u>
<b>Kontralateraalne rinnanäärmevähk</b>				
Kõik patsiendid	<u>20 /2352 (0,9%)</u>	<u>35 /2372 (1,5%)</u>	<u>0,57 (0,33...0,99)</u>	<u>0,04158</u>
ER+ patsiendid	<u>18 /2023 (0,9%)</u>	<u>33 /2021 (1,6%)</u>	<u>0,54 (0,30...0,95)</u>	<u>0,03048</u>
<b>Rinnanäärmevähivaba elulemus<sup>b</sup></b>				
Kõik patsiendid	<u>289 /2352</u> (12,3%)	<u>373 /2372 (15,7%)</u>	<u>0,76 (0,65...0,89)</u>	<u>0,00041</u>
ER+ patsiendid	<u>232 /2023</u> (11,5%)	<u>305 /2021 (15,1%)</u>	<u>0,73 (0,62...0,87)</u>	<u>0,00038</u>
<b>Hilisretsidiividevaba elulemus<sup>c</sup></b>				
Kõik patsiendid	<u>248 /2352</u> (10,5%)	<u>297 /2372 (12,5%)</u>	<u>0,83 (0,70...0,98)</u>	<u>0,02621</u>
ER+ patsiendid	<u>194 /2023</u> (9,6%)	<u>242 /2021 (12,0%)</u>	<u>0,78 (0,65...0,95)</u>	<u>0,01123</u>
<b>Üleüldine elulemus<sup>d</sup></b>				
Kõik patsiendid	<u>222 /2352</u> (9,4%)	<u>262 /2372 (11,0%)</u>	<u>0,85 (0,71...1,02)</u>	<u>0,07362</u>
ER+ patsiendid	<u>178 /2023</u> (8,8%)	<u>211 /2021 (10,4%)</u>	<u>0,84 (0,68...1,02)</u>	<u>0,07569</u>

\* Logaritmiline astaktest: ER+ patsiendid = östrogeenireseptor-positiivsed patsiendid.

<sup>a</sup> Haigusvaba elulemust defineeritakse kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordset esinemist, kontralateraalset rinnanäärmevähki või surma ükskõik mis põhjusel.

<sup>b</sup> Rinnanäärmevähivaba elulemust defineeritakse kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordset esinemist, kontralateraalset rinnanäärmevähki või surma rinnanäärmevähi tõttu.

<sup>c</sup> Hilisretsidiividevaba elulemust defineeritakse kui paiksete või kaugmetastaaside esmakordset esinemist või surma rinnanäärmevähi tõttu.

<sup>d</sup> Üldist elulemust defineeritakse kui surma ükskõik mis põhjusel.

Täiendavas analüüsis, mis viidi läbi positiivse või teadmata östrogeenireseptorite staatusega patsientide alampopulatsioonis, oli kohandamata üldine elulemuse riskimäär 0,83 (logaritmiliste järkude test:  $p=0,04250$ ), mis tähistab kliiniliselt ja statistiliselt olulist 17%-list surma riski vähenemist.

IES luustiku alamuuringu tulemused näitasid, et naistel, keda raviti Aromasiniga pärast kahe- või kolmeaastast ravi tamoksifeeniga, täheldati mõõdukat luu mineraalse tiheduse vähenemist. Uuringus tervikuna oli 30-kuulise raviperioodi vältel raviga seotud luumurdude esinemissagedus suurem Aromasini saavas grupis kui tamoksifeenigrupis (vastavalt 4,5% ja 3,3%;  $p=0,038$ ).

IES endomeetriumi alamuuringu tulemused näitasid, et pärast kaheaastast ravi täheldati Aromasini manustavas grupis keskmiselt 33%-list endomeetriumi paksuse vähenemist, samas kui tamoksifeeniga ravitud patsientidel märkimisväärsed muutusi ei leitud. Ravi alguses esinenud endomeetriumi paksenemine normaliseerus (st vähenes <5 mm-ni) 54%-l Aromasiniga ravitud patsientidest.

#### *IES-i keskmiselt 87 kuud kestnud jälgimine*

30 kuu pikkuse mediaanväärtusega ravi ja 87 kuu pikkuse mediaanväärtusega jälgimisperioodi järel täheldati eksemestaani kasutamisel pärast 2- kuni 3-aastast ravi tamoksifeeniga haigusvaba elulemuse (DFS) kliinilist ja statistiliselt olulist paranemist võrreldes tamoksifeenravi jätkamisega. Tulemused näitasid, et uuringuperioodi vältel vähendas Aromasin võrreldes tamoksifeeniga rinnanäärmevähi retsidiivi tekkeriski 16% võrra (riskide suhe 0,84;  $p=0,002$ ).

Üldiselt eksemestaani soodne toime haigusvaba elulemuse osas võrreldes tamoksifeeniga ei sõltunud lümfisõlmede haaratusest ega varem saadud keemia- või hormoonravist. Statistiliselt oluline erinevus ei olnud püsiv vähestes väikese valimi suurusega alamrühmades. Nii näiteks täheldati trendi eksemestaani paremus suunas patsientidel, kellel oli tegemist enam kui 9 kasvajast haaratud

lümfisõlmege, või patsientidel, kes olid varem saanud CMF-keemiaravi (tsüklofosfamiid, metotreksaat ja 5-fluoruratsiil). Patsientidel, kelle lümfisõlmede haaratuse staatus ei olnud teada, kes olid saanud muud keemiaravi või kelle varasem hormoonravi ei olnud teada või kes ei olnud hormoonravi saanud, täheldati statistiliselt mitteolulist trendi tamoksifeeni paremuse suunas.

Lisaks pikendas eksemestaan märkimisväärselt rinnanäärmevähivaba elulemust (riskide suhe 0,82;  $p=0,00263$ ) ja hilisretsidiivideta elulemust (riskide suhe 0,85;  $p=0,02425$ ).

Aromasin vähendas ka kontralateraalset rinnanäärmevähi riski, kuigi toime ei olnud jälgitud uuringuperioodi vältel enam statistiliselt oluline (riskide suhe 0,74;  $p=0,12983$ ). Kogu uuringupopulatsioonis täheldati eksemestaani korral trendi üldise elulemuse paranemise suunas (373 surmajuhtu) võrreldes tamoksifeeniga (420 surmajuhtu), kusjuures vastav riskide suhe oli 0,89 (logaritmiliste järkude test:  $p=0,08972$ ), mis tähendab surma riski 11%-list vähenemist eksemestaani korral. Tulemuste kohandamisel eelnevalt määratletud prognostiliste tegurite suhtes (östrogeenireseptorite staatus, lümfisõlmede staatus, varasem keemiaravi, hormoonasendusravi ja bisfosfonaatide kasutamine) täheldati uuringu kogupopulatsioonis eksemestaani korral tamoksifeeniga võrreldes surma riski statistiliselt olulist 18%-list vähenemist (üldise elulemuse riskide suhe 0,82; Waldi hii-ruut test:  $p=0,0082$ ).

Täiendavas analüüsis, mis viidi läbi positiivse või teadmata östrogeenireseptorite staatusega patsientide alampopulatsioonis, oli kohandamata üldine elulemuse riskimäär 0,86 (logaritmiliste järkude test:  $p=0,04262$ ), mis tähendab kliiniliselt ja statistiliselt olulist 14%-list surma riski vähenemist.

Luu alamuuringu tulemused näitavad, et 2- kuni 3-aastane ravi eksemestaaniga pärast 3- või 2-aastast ravi tamoksifeeniga suurendas ravi ajal luukoe vähenemist [keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algtaseme luu mineraalse tihedusega pärast 36-kuulist ravi:  $-3,37$  (lülisammas) ja  $-2,96$  (kogu puus) eksemestaani korral ning  $-1,29$  (lülisammas) ja  $-2,02$  (kogu puus) tamoksifeeni korral]. Samas olid erinevused luu mineraalse tiheduse muutuses võrreldes algtasemega 24. kuu lõpuks mõlemas ravirühmas minimaalsed ja tamoksifeenirühmas oli kõigis uuritud kohtades lõplik luu mineraalse tiheduse vähenemine pisut suurem [eksemestaanirühmas luu mineraalse tiheduse muutuse protsent võrreldes algtasemega 24. kuu lõpuks keskmiselt  $-2,17$  (lülisambas),  $-3,06$  (üldine puusas) ja tamoksifeenirühmas  $-3,44$  (lülisambas),  $-4,15$  (üldine puusas)].

Kõikide luumurdude esinemissagedus, millest teatati uuringu ajal ja järelkontrolli perioodil, oli eksemestaanirühmas oluliselt suurem kui tamoksifeenirühmas (169 ehk 7,3% versus 122 ehk 5,2%;  $p=0,004$ ), samas ei leitud erinevust nende luumurdude arvu osas, millest teatati kui osteoporootilistest luumurdudest.

#### Kaugelearenenud rinnanäärmevähi ravi

Randomiseeritud eelretsenseeritud kontrollitud kliinilises uuringus, mille käigus manustati Aromasini ööpäevases annuses 25 mg, näidati elulemuse, progresseerumiseks kuluva aja (*time to progression* - TTP) ja ravi ebaõnnestumiseni kuluva aja (*time to treatment failure* - TTF) statistiliselt olulist pikenemist võrreldes standardse megestroolatsetaadil põhineva hormoonraviga menopausijärgses eas patsientidel, kellel esines kaugelearenenud rinnanäärmevähk, mis oli progresseerunud adjuvantravina või kaugelearenenud haiguse esimese rea ravina kasutatava tamoksifeenravi järel või ajal.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Aromasini tablettide suukaudse manustamise järgselt imendub eksemestaan kiiresti. Seedetraktis imenduva annuse osa on suur. Absoluutne biosaadavus inimestel ei ole teada, kuigi see arvatakse olevat piiratud intensiivse metaboliseerumisega esimesel maksapassaažil. Rottidel ja koertel andis samasugune efekt absoluutse biosaadavuse 5%. Pärast ühekordse 25 mg annuse manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 18 ng/ml 2 tunni pärast. Samaaegne manustamine toiduga suurendab biosaadavust 40%.



### Jaotumine

Eksemestaani jaotusruumala, mis ei ole korrigeeritud suukaudse biosaadavuse puhul, on ligikaudu 20 000 liitrit. Kineetika on lineaarne ja lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 24 tundi. Seondumine plasmavalkudega on 90% ja on kontsentratsioonist sõltumatu. Eksemestaani ja selle metaboliidid ei seonu vere punalibledega.

Eksemestaani ei kuhju korduval annustamisel ettearvamatul viisil.

### Eritumine

Eksemestaani metaboliseeritakse 6. positsioonis paikneva metüleenrühma oksüdeerimisega CYP3A4 isoensüümi poolt ja/või 17-ketorühma redutseerimisega aldoketoreduktaasi poolt, millele järgneb konjugeerimine. Eksemestaani kliirens on ligikaudu 500 l/t, mis ei ole korrigeeritud suukaudse biosaadavuse puhul.

Metaboliidid on inaktiivsed või inhibeerivad aromataasi vähemal määral kui põhiühend.

Muutumatu kujul eritub uriini 1% annusest. Uriinis ja väljaheites elimineeriti <sup>14</sup>C-märgistatud eksemestaani võrdsed annused (40%) nädala jooksul.

### Eripopulatsioonid

#### *Vanus*

Aromasini süsteemse toime ja patsientide vanuse vahel ei ole olulist korrelatsiooni leitud.

#### *Neerukahjustus*

Raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) patsientidel oli eksemestaani süsteemse toime 2 korda kõrgem võrreldes tervete vabatahtlikega.

Eksemestaani ohutuse profiili tõttu ei peeta annuse korrigeerimist vajalikuks.

#### *Maksakahjustus*

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on eksemestaani toime 2...3 korda tugevam võrreldes tervete vabatahtlikega. Eksemestaani ohutuse profiili tõttu ei peeta annuse korrigeerimist vajalikuks.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Toksikoloogilised uuringud

Rottide ja koerte korduva manustamise toksilisuse uuringutes saadud tulemused olid üldiselt seotud eksemestaani farmakoloogilise toimega nagu toimed reproduktiivorganitele ja nende manustele. Teisi toksikoloogilisi toimeid (maksale, neerudele või kesknärvisüsteemile) täheldati vaid annustega, mis ületab väga palju inimesel kasutatavat maksimaalset annust, olles kliinilises kasutuses väikese tähtsusega.

### Mutageensus

Bakterite (Ames'i test), Hiina hamstri V79 rakkude, roti hepatotsüütide või hiire rakkude pisituumade testis ei olnud eksemestaani genotoksiline. Kuigi *in vitro* avaldas eksemestaani klastogeenset toimet lümfotsüütidele, ei olnud tal klastogeenset toimet kahes *in vivo* uuringus.

### Toksilisus reproduktiivsüsteemile

Eksemestaani oli embrüotoksiline rottidel ja küülikutel süsteemse eksponeerituse tasemetel, mis olid sarnased nendele, mis saadi inimestel annusega 25 mg/päevas. Teratogeensuse kohta tõendeid ei olnud.

### Kartsinogeensus

Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus emastel rottidel ei täheldatud raviga seotud kasvajaid. Isastel rottidel lõpetati uuring 92. nädalal varajase surma või nefropaatia tekkimise tõttu. Kaheaastases kartsinogeensusu uuringus hiirtel täheldati mõlemal sool keskmiste ja suurte annuste puhul (150 ja 450 mg/kg ööpäevas) maksakasvaja esinemise suurenemist. See leid arvatakse olevat seotud maksa mikrosoomide ensüümide indutseerimisega; toime, mida täheldatakse hiirtel, kuid mitte kliinilistes uuringutes. Suure annuse puhul (450 mg/kg ööpäevas) täheldati isastel hiirtel ka neerutorukeste

adenoomide esinemise suurenemist. See muutus arvatakse olevat liigi- ja soospetsiifiline ja esines annuse puhul, mis annab 63 korda suurema süsteemse toime kui inimesel kasutatav terapeutiline annus. Ühtegi nendest täheldatud toimetest ei loeta kliiniliselt oluliseks patsientide ravimisel eksemestaaniga.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum:

Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid  
Krosповidооn  
Hüpromelloos  
Magneesiumstearaat  
Mannitool  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Polüsorbaat 80

#### Tableti kate:

Hüpromelloos  
Polüvinüülalkohol  
Simetikoon  
Makrogool 6000  
Sahharoos  
Kerge magneesiumkarbonaat  
Titaandioksiid (E171)  
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)  
Tsetüülesterava  
Talk  
Karnaubavaha

#### Trükivärv:

Etüülalkohol  
Šellak  
Must raudoksiid (E172)  
Titaanoksiid (E171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

30 tabletti blisterpakendis (alumiiniumfoolium-PVDC/PVC-PVDC).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Enterprises SARL  
Rond - Point du Kirchberg  
51, Avenue J.F. Kennedy  
L-1855 Luksemburg

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

363401

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.10.2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014