

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aromasin 25 mg dragerad tablett

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 hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dragerad tablett.

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).

Pediatrik 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 (möjligen 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-vitamintillskott.

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 försämrad.

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:

Mindre vanliga

Överkänslighet

Metabolism och nutrition:

Vanliga

Nedsatt aptit

Psykiska störningar:*Mycket vanliga*

Depression, sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet:*Mycket vanliga**Vanliga**Sällsynta*

Huvudvärk, yrsel

Karpaltunnelsyndrom, parestesi

Sömnighet

Blodkärl:*Mycket vanliga*

Blodvallningar

Magtarmkanalen:*Mycket vanliga**Vanliga*

Buksmärtor, illamående

Kräkningar, diarré, förstoppning, dyspepsi

Lever och gallvägar:*Sällsynta*Hepatit^(†), kolestatisk hepatit^(†)**Hud och subkutan vävnad:***Mycket vanliga**Vanliga**Sällsynta*

Överdriven svettning

Håravfall, hudutslag, urtikaria, pruritus

Akut generaliserad exantematös pustulos^(†)**Muskuloskeletala systemet och bindväv:***Mycket vanliga**Vanliga*Led och muskuloskeletala smärta^(*)

Fraktur, osteoporos

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*Mycket vanliga**Vanliga*

Smärta, trötthet

Perifert ödem, asteni

Undersökningar:*Mycket vanliga*

Förhöjd nivå av leverenzym, förhöjd nivå av bilirubin i blodet, förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet

(*) 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.

^(†) 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 inträffade 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

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/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 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)	
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 bentätthet visade att kvinnor behandlade med Aromasin efter 2-3 års tamoxifenbehandling fick en måttlig reduktion av bentättheten. 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 skelettfrakturer 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	
30 månaders medianbehandling och 34,5 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58–0,82)	0,00003
Bröstcancerfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	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 ^{Error! Reference source not found.}	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56–0,86)	0,00083
Total överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67–1,10)	0,22962
30 månaders medianbehandling och 52 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67–0,88)	0,00015
Bröstcancerfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	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

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

	Antal händelser		Hazard Ratio	p-värde
	Exemestan	Tamoxifen	Hazard Ratio	
Metastasfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70–0,98)	0,02621
Total överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71–1,02)	0,07362
30 månaders medianbehandling och 87 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	552	641	0,84 (95 % CI: 0,75–0,94)	0,002
Bröstcancerfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	434	513	0,82 (95 % CI: 0,72–0,94)	0,00263
Kontralateral bröstcancer	43	58	0,74 (95 % CI: 0,50–1,10)	0,12983
Metastasfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74–0,98)	0,02425
Total överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77–1,02)	0,08972
30 månaders medianbehandling och 119 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77–0,95)	0,00393
Bröstcancerfri överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	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 ^{Error! Reference source not found.}	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75–0,98)	0,02213
Total överlevnad ^{Error! Reference source not found.}	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81–1,04)	0,15737

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

- Sjukdomsfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död oavsett orsak.
- Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död i bröstcancer.
- Metastasfri överlevnad definieras som första förekomst av distalt recidiv eller död i bröstcancer.
- 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 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 ¹⁴C-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

Krosprovidon

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

15.2.2022