

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Exemestan Actavis 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 25 mg exemestan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Exemestan Actavis 25 mg filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa och släta med jämna kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Exemestan Actavis är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv invasiv bröstcancer (EBC) efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling.

Exemestan Actavis 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 negativ östrogenreceptorstatus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

Den rekommenderade dosen av Exemestan Actavis är en filmdragerad tablett (25 mg) en gång dagligen, helst efter en måltid.

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

Hos patienter med avancerad bröstcancer ska behandling med Exemestan Actavis fortsätta tills 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

Exemestan Actavis rekommenderas ej för behandling av barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
Hos premenopausala kvinnor samt hos gravida eller ammande kvinnor

4.4 Varningar och försiktighet

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

Exemestan skall användas med försiktighet av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Exemestan sänker östrogennivåerna kraftigt, och en minskad bentäthet (BMD) samt en ökad frekvens av frakturer har observerats efter administrering (se avsnitt 5.1). Vid starten av adjuvant behandling med exemestan ska kvinnor med osteoporos, eller med risk för att få osteoporos, genomgå en undersökning av utgångsvärdet av benmineraler baserat på nuvarande kliniska riktlinjer och praktik. Patienter med långtgående sjukdom ska genomgå undersökning av benmineraldensiteten efter individuell prövning. Även om tillförlitliga data saknas som visar att exemestanbehandling orsakar minskad bentäthet, ska patienter som behandlas med Exemestan Actavis ska följas noga och behandling av och profylax mot osteoporos startas hos riskpatienter.

På grund av hög prevalens av allvarlig D-vitaminbrist hos kvinnor med tidig bröstcancer bör en rutinundersökning av 25-hydroxy-vitamin D-nivåer övervägas innan behandlingsstart med aromatasinhibitorer. Kvinnor med vitamin D brist bör ges tillskott av vitamin D.

Hjälpämnen

Natrium

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 CYP3A4 och aldoketoreduktaser (se avsnitt 5.2) och inte hämmar några av de huvudsakliga CYP-isoenzymerna. I en klinisk farmakokinetikstudie visade den specifika hämningen av CYP3A4 med ketokonazol inga signifikanta effekter på farmakokinetiken för exemestan.

I en interaktionsstudie med en daglig dos av 600 mg rifampicin, en kraftig CYP450-inducerare, 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 läkemedel som rifampicin, antikonvulsiva medel (t.ex. fenytoin och karbamazepin) och naturläkemedel innehållande *hypericum perforatum* (johannesört), kända för att inducera CYP3A4, minska effekten av exemestan.

Exemestan skall användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster. Det finns ingen klinisk erfarenhet av samtidig behandling med exemestan och andra läkemedel mot cancer.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data från behandling av gravida med exemestan saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Därför är Exemestan Actavis kontraindicerat hos gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om exemestan utsöndras i bröstmjölks. Exemestan Actavis skall 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 måttligt inflytande på förmågan att köra bil och använda maskiner.

Dåsighet, sömnhet, kraftlöshet och yrsel har rapporterats i samband med användning av exemestan. Patienter skall informeras om att i de fall då 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 tolererades i huvudsak väl i samtliga kliniska prövningar med standarddosen 25 mg exemestan per dag och biverkningarna var vanligen lindriga eller måttliga.

Av de 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 behandlingen 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 rapporterade biverkningarna från kliniska prövningar och efter marknadsföring anges nedan efter organsystemklassificering och frekvens.

Frekvenserna definieras som:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet:	
<i>Mycket vanliga</i>	Leukopeni (**)
<i>Vanliga</i>	Trombocytopeni (**)
<i>Ingen känd frekvens</i>	Minskat lymfocytantal (**)
Immunsystemet:	
<i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighet
Metabolism och nutrition:	
<i>Vanliga</i>	Anorexi
Psykiska störningar:	
<i>Mycket vanliga</i>	Depression , insomni
Centrala och perifera nervsystemet:	
<i>Mycket vanliga</i>	Huvudvärk, yrsel
<i>Vanliga</i>	Karpaltunnelsyndrom, parestesi
<i>Sällsynta</i>	Sömnighet
Blodkärl:	
<i>Mycket vanliga</i>	Vallningar
Magtarmkanalen:	
<i>Mycket vanliga</i>	Buksmärta, illamående
<i>Vanliga</i>	Kräkningar, diarré, förstoppning, dyspepsi
Lever och gallvägar:	
<i>Mycket vanliga</i>	Ökning av leverenzym, ökning av bilirubin i blodet, ökning av alkaliskt fosfat i blodet
<i>Sällsynta</i>	Hepatit ^(†) , kolestatisk hepatit ^(†)
Hud och subkutan vävnad:	
<i>Mycket vanliga</i>	Ökade svettningar
<i>Vanliga</i>	Alopecia, utslag, urtikaria, klåda
<i>Sällsynta</i>	Akut generaliserad exantematös pustulos ^(†)
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
<i>Mycket vanliga</i>	Led- och muskuloskeletal smärta (*)
<i>Vanliga</i>	Fraktur, osteoporos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
<i>Mycket vanliga</i>	Smärta, trötthet
<i>Vanliga</i>	Perifert ödem, asteni

(*) Inkluderar: ledvärk och mindre frekvent smärta i extremiteter, osteoartrit, ryggsmärta, artrit, myalgi och ledstelhet.

(**)

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 som tidigare haft 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 som behandlades för tidig bröstcancer.

(†) Frekvens uträknad med regeln 3/X

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

Biverkningar samt sjukdomar	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Blodvallningar	491 (21,8 %)	457(20,1 %)
Trötthet	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Huvudvärk	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Sömnlöshet	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Ökad svettning	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologiska	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 hjärthändelser 4,5 % och 4,2 % vid behandling med exemestan respektive tamoxifen. Ingen signifikant skillnad noterades för enskilda kardiovaskulära händelser inklusive hypertoni (9,9 % respektive 8,4 %), hjärtinfarkt (0,6 % respektive 0,2 %) och hjärtsvikt (1,1 % respektive 0,7 %).

I IES-studien var behandling med exemestan förenat med en ökad incidens av hyperkolesterolemi jämfört med behandling med tamoxifen (3,7 % respektive 2,1 %).

I en annan, dubbelblind och randomiserad studie, där postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer och låg risk 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 placebobehandling. Dessutom minskade apolipoprotein A1 med 5-6 % hos exemestangruppen jämfört med 0-2 % för placebo. Effekten på andra analyserade lipidparametrar (totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein-B och lipoprotein-a) var likvärdiga för de två behandlingsgrupperna. Den kliniska signifikansen av dessa resultat är oklar.

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 fick magsår behandlades samtidigt med NSAID och/eller hade gjort det 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 via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

I kliniska prövningar har upp till 800 mg exemestan givits som engångsdos till friska frivilliga kvinnor och 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 råtta 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 symptomatisk. Allmän understödande behandling, inklusive frekvent övervakning av vitala funktioner och noggrann observation av patienten, är indikerad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihormoner och relaterade medel, enzymhämmare.
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 postmenopausala kvinnor. Hos postmenopausala kvinnor minskade peroralt exemestan östrogenkoncentrationen i serum signifikant, i doser från 5 mg och med en maximal minskning (> 90 %) vid en dos på 10-25 mg. Hos postmenopausala bröstcancerpatienter som behandlades med en daglig dos på 25 mg minskade helkroppsaromatiseringen med 98 %.

Exemestan har inte någon progestogen- eller östrogenaktivitet. En liten androgenaktivitet, troligen beroende på 17-hydroderivatet, 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. Detta visar därför att exemestan är selektivt med avseende på övriga enzymer involverade i steroidsyntesen.

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 förväntas emellertid för denna farmakologiska klass och är troligen resultatet av en feedback på hypofysnivå där de sänkta östrogennivåerna 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, vilka varit sjukdomsfria efter att ha fått adjuvant tamoxifenbehandling i 2-3 år, randomiserades till att få 3-2 års behandling med exemestan (25 mg/dag) eller tamoxifen (20 eller 30 mg/dag) för en total hormonbehandlingstid på 5 år.

IES 52 månaders median uppföljning

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en medianuppföljningsperiod på ca 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 fortsatt tamoxifenbehandling. Analyser visade att exemestan under den observerade studieperioden minskade risken för bröstcancerrecidiv 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 nodstatus 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-ranktest: $p = 0,07362$), vilket motsvarar 15 % reduktion av risken för dödsfall med exemestan jämfört med tamoxifen. En statistiskt signifikant 23 %-ig 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 prognostiska faktorer hade gjorts (dvs. ER-status, nodstatus, tidigare kemoterapi, användning av HRT och användning av bisfosfonater).

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

Effektmått Population	Exemestan Händelser/N (%)	Tamoxifen Händelser /N (%)	Hazard Ratio (95 % KI)	p-värde*
Sjukdomsfri överlevnad^a				
Samtliga patienter	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67–0,88)	0,00015
ER(+)-patienter	289/2023 (14,3 %)	370/2021 (18,3 %)	0,75 (0,65–0,88)	0,00030
Kontralateral bröstcancer				
Samtliga patienter	20/2352 (0,9 %)	35/2372 (1,5 %)	0,57 (0,33–0,99)	0,04158
ER(+)-patienter	18/2023 (0,9 %)	33/2021 (1,6 %)	0,54 (0,30–0,95)	0,03048
Bröstcancerfri överlevnad^b				
Samtliga patienter	289/2352 (12,3 %)	373/2372 (15,7 %)	0,76 (0,65–0,89)	0,00041
ER(+)-patienter	232/2023 (11,5 %)	305/2021 (15,1 %)	0,73 (0,62–0,87)	0,00038
Metastasfri överlevnad^c				
Samtliga patienter	248/2352 (10,5 %)	297/2372 (12,5 %)	0,83 (0,70–0,98)	0,02621
ER(+)-patienter	194/2023 (9,6 %)	242/2021 (12,0 %)	0,78 (0,65–0,95)	0,01123
Total överlevnad^d				
Samtliga patienter	222/2352 (9,4 %)	262/2372 (11,0 %)	0,85 (0,71–1,02)	0,07362
ER(+)-patienter	178/2023 (8,8 %)	211/2021 (10,4 %)	0,84 (0,68–1,02)	0,07569

* Log-ranktest; 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 av patienter med östrogenreceptorpositiv eller okänd status, var hazard ratio 0,83 (log-ranktest: $p = 0,04250$) för icke korrigerad total överlevnad, vilket motsvarar en kliniskt och statistiskt signifikant 17 % reduktion av risken för dödsfall.

Resultat från IES delstudie på bentäthet visade att kvinnor som behandlades med exemestan efter 2-3 års tamoxifenbehandling hade en måttlig reduktion av bentätheten. I den övergripande studien var den behandlingsrelaterade incidensen av frakturer under den 30 månader långa behandlingsperioden högre hos patienter som behandlades med exemestan jämfört med tamoxifen (4,5 % respektive 3,3 %, $p = 0,038$).

Resultat från IES delstudie av endometrietjocklek observerades en genomsnittlig reduktion på 33 % i endometriets slemhinnetjocklek efter 2 års behandling hos patienter som behandlades med exemestan, jämfört med en icke detekterbar variation hos patienter som behandlades med tamoxifen. Den endometrieförtjockning som rapporterats vid behandlingens insättning gick tillbaka den normala (< 5 mm) hos 54 % av patienterna som behandlades med exemestan.

IES 87 månaders median uppföljning

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en median uppföljningsperiod på cirka 87 månader, visade resultaten att en sekventiell behandling med exemestan efter 2 till 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 var exemestans fördel vad gäller effekt mätt i DFS jämfört med tamoxifen tydlig oavsett nodal status eller tidigare kemoterapi eller hormonbehandling. Statistisk signifikans kvarstod inte i ett fåtal undergrupper med små gruppstorlekar. Dessa visade en tendens till fördel för exemestan hos patienter med fler än 9 positiva noder, 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 statistiskt signifikant tendens till fördel för tamoxifen.

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

Exemestan minskade också 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 noterades en tendens för förlängd överlevnad vid behandling med exemestan (373 dödsfall) jämfört med tamoxifen (420 dödsfall), hazard ratio 0,89 (log-rank test: $p=0,08972$), motsvarande 11 % minskning av risken för dödsfall till exemestans fördel. Efter justering för i förväg specificerade prognosfaktorer (dvs. ER-status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater), observerades en statistiskt signifikant 18-procentig minskning av risken för dödsfall (hazard ratio för total överlevnad 0,82; Wald chi square test: $p=0,0082$) för exemestan jämfört med tamoxifen i hela studiepopulationen.

Vid ytterligare analys av undergruppen 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 14 % minskning av risken för dödsfall.

Resultat från en understudie på skelettet indikerar att behandling med exemestan under 2 till 3 år efter 3 till 2 års tamoxifenbehandling ökade benförlust under behandling (genomsnittlig procentuell förändring av BMD från baslinjen vid 36 månader: -3,37 [ryggrad], -2,96 [total höft] för exemestan och -1,29 [ryggrad], -2,02 [total höft] för tamoxifen). I slutet av 24-månadersperioden efter avslutad behandling sågs emellertid minimala skillnader i förändring av BMD från baslinjen för båda behandlingsgrupperna. Tamoxifengruppen hade något större slutliga minskningar av BMD på alla ställen (genomsnittlig procentuell förändring av BMD från baslinjen 24 månader efter behandling - 2,17 [ryggrad], -3,06 [total höft] för exemestan och -3,44 [ryggrad], -4,15 [total höft] för tamoxifen).

De frakturer som rapporterades under behandlingen och under uppföljningen var signifikant högre i exemestangruppen än i tamoxifengruppen (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 statistisk 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 totalöverlevnaden 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 ERstatus, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater).

En lägre incidens av ytterligare primär cancer (ej bröst-) 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
	Exemestan	Tamoxifen	p-värde
30 månaders medianbehandling och 34,5 månaders medianuppföljning			
Sjukdomsfri överlevnad ^a	213	306	0.69 (95% CI: 0.58-0.82)
Bröstcancerfri överlevnad ^b	171	262	0.65 (95% CI: 0.54-0.79)
Kontralateral bröstcancer	8	25	0.32 (95% CI: 0.15-0.72)
Metastasfri överlevnad ^c	142	204	0.70 (95% CI: 0.56-0.86)
Total överlevnad ^d	116	137	0.86 (95% CI: 0.67-1.10)
30 månaders medianbehandling och 52 månaders medianuppföljning			
Sjukdomsfri överlevnad ^a	354	453	0.77 (95% CI: 0.67-0.88)
Bröstcancerfri överlevnad ^b	289	373	0.76 (95% CI: 0.65-0.89)
Kontralateral bröstcancer	20	35	0.57 (95% CI: 0.33-0.99)
Metastasfri överlevnad ^c	248	297	0.83 (95% CI: 0.70-0.98)
Total överlevnad ^d	222	262	0.85 (95% CI: 0.71-1.02)
30 månaders medianbehandling och 87 månaders medianuppföljning			
Sjukdomsfri överlevnad ^a	552	641	0.84 (95% CI: 0.75-0.94)
Bröstcancerfri överlevnad ^b	434	513	0.82 (95% CI: 0.72-0.94)
Kontralateral bröstcancer	43	58	0.74 (95% CI: 0.50-1.10)
Metastasfri överlevnad ^c	353	409	0.85 (95% CI: 0.74-0.98)
Total överlevnad ^d	373	420	0.89 (95% CI: 0.77-1.02)
30 månaders medianbehandling och 119 månaders medianuppföljning			
Sjukdomsfri överlevnad ^a	672	761	0.86 (95% CI: 0.77-0.95)
Bröstcancerfri överlevnad ^b	517	608	0.83 (95% CI: 0.74-0.93)
Kontralateral bröstcancer	57	75	0.75 (95% CI: 0.53-1.06)
Metastasfri överlevnad ^c	411	472	0.86 (95% CI: 0.75-0.98)
Total överlevnad ^d	467	510	0.91 (95% CI: 0.81-1.04)

CI = konfidensintervall, IES = studie på tidig bröstcancer, ITT = intention to treat.

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

b. Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt 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.

Behandling av avancerad bröstcancer

I en randomiserad granskad kontrollerad klinisk prövning visade exemestanbehandling i en daglig dos på 25 mg en statistiskt signifikant förlängning av överlevnad, tid till progression och tid till behandlingssvikt jämfört 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 administrering absorberas exemestan snabbt. Den del av dosen som absorberas från magtarmkanalen är hög. Den absoluta biotillgängligheten hos människa är okänd, men den antas vara begränsad av en betydande första passageeffekt. En liknande effekt hos råttor och hund ledde till en absolut

biotillgänglighet på 5 %. Efter en engångsdos på 25 mg uppnås 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 eliminationshalveringstiden är 24 timmar. Plasmaproteinbindningen är 90 % och är oberoende av koncentrationen. Exemestan och dess metaboliter binds inte till röda blodkroppar. Ingen oväntad ackumulation av exemestan sker efter upprepad dosering.

Biotransformation och eliminering

Exemestan metaboliseras genom oxidation av metylengruppen i position 6 via isoenzym CYP3A4 och/eller reduktion av 17-ketogruppen via aldoketoreduktas följt av konjugering. Clearance av exemestan är ca 500 l/timme, ej korrigerat för oral biotillgänglighet.

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

Speciella patientgrupper

Ålder

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($CL_{kr} < 30$ ml/min) var den systemiska exponeringen för exemestan 2 gånger högre jämfört med hos 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 exponeringen för 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 eller centrala nervsystemet) sågs endast vid exponeringar som var avsevärt högre än den maximala exponeringen hos människa. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Mutagenicitet

Exemestan var inte gentoxiskt i bakterier (Ames test), i V79-celler (hamster), i råtthepatocyter 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 tvåårig karcinogenicitetsstudie på honrättor observerades inga behandlingsrelaterade tumörer. Studien avslutades vecka 92 på hanrättor på grund av tidig död orsakad av kronisk nefropati. I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på möss observerades en ökad incidens av levercancer 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 63-faldigt högre exponering än den som uppkommer vid terapeutisk dosering till människa. Inga av dessa observerade effekter anses ha klinisk relevans för exemestanbehandling av patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon K30
Majsstärkelse (blekt)
Stärkelse, förgelatiniserad (delvis)
Natriumstärkelseglykolat, typ A
Cellulosa, mikrokristallin typ 101
Talk
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat
Polysorbat 80

Filmdragering:

Polyvinylalkohol – delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC-PVDC-blister.

Förpackningsstorlekar

10, 30, 40, 60, 84, 90 och 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42814

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-16/2015-07-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-26