

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Exemestan Sandoz 25 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg exemestan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, rund, bikonvex filmdragerad tablett märkt "E25" på en sida och omärkt på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Exemestan Sandoz är indicerad för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling.

Exemestan Sandoz är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller framkallat postmenopausalt tillstånd, med sjukdomsprogress efter anti-östrogen behandling. Effekt har inte visats hos patienter med negativ status beträffande östrogenreceptorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna och äldre

Den rekommenderade dosen Exemestan Sandoz är en 25 mg tablett en gång dagligen efter måltid.

Hos patienter med tidig bröstcancer bör behandlingen med Exemestan Sandoz pågå tills fem års kombinerad sekventiell adjuvant hormonell behandling har genomförts (tamoxifen följt av Exemestan Sandoz), eller tidigare om tumöråterfall inträffar.

Hos patienter med avancerad bröstcancer bör behandling med Exemestan Sandoz pågå tills tumörprogressionen är evident.

Patienter med lever- eller njursvikt

Ingen dosanpassning krävs för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Rekommenderas ej för behandling av barn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, hos pre-menopausala kvinnor och hos gravida eller ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Exemestan Sandoz ska inte ges till kvinnor med pre-menopausalt endokrint tillstånd. Därför ska, om det är kliniskt befogat, det post-menopausala tillståndet bekräftas genom bestämning av LH, FSH och östradiolnivåer.

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

Exemestan är ett ämne som sänker östrogennivåerna kraftigt, och minskad bentäthet och ökad frekvens av frakturer har observerats som följd av behandlingen (se avsnitt 5.1). När adjuvant behandling med exemestan påbörjas ska kvinnor med osteoporos, eller med risk för osteoporos, genomgå en hälsobedömning av bentäten, baserad på aktuella kliniska riktlinjer och praxis. Hos patienter med framskriden sjukdom ska en bedömning av bentätheten (BMD) göras från fall till fall. Även om tillförlitliga data saknas som visar effekten av behandling av minskad bentäthet orsakad av exemestan, bör patienter som behandlas med exemestan kontrolleras noggrant och behandling eller förebyggande behandling för osteoporos inledas för patienter med förhöjd risk.

Rutinmässig bedömning av nivåerna av 25-hydroxivitamin D bör övervägas innan behandling med aromatashämmare påbörjas på grund av den höga prevalensen av svår brist hos kvinnor med tidig bröstcancer (EBC). Kvinnor med D-vitaminbrist bör få tillskott av D-vitamin.

Exemestan Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är nästintill "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 på 600 mg och en engångsdos 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 samtidigt tillförsel 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 Sandoz ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4 och har ett smalt terapeutiskt index. Det finns ingen klinisk erfarenhet av samtidig behandling med exemestan och andra läkemedel mot cancer.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om exemestan utsöndras i bröstmjölks. Exemestan Sandoz ska inte ges till ammande kvinnor.

Kvinnor i perimenopaus eller fertil ålder

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dåsighet, sömnhet, kraftlöshet och yrsel har rapporterats i samband med användning av läkemedlet. Patienter ska informeras om att ifall 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 prövningar som genomfördes med standarddosen 25 mg exemestan per dag, och biverkningarna var vanligen lindriga eller måttliga.

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

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

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

De rapporterade biverkningarna från kliniska studier och efter godkännande för försäljning är listade nedan efter klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenserna är definierade som: mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga ($\geq 1/100$, $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga

Leukopeni^(**)

Sällsynta

Trombocytopeni^(**)

Ingen känd frekvens

Minskat antal lymfocyter^(**)

Immunsystemet

Mindre vanliga Överkänslighet

Metabolism och nutrition

Vanliga Anorexi

Psykiska störningar

Mycket vanliga Sömnlöshet

Vanliga Depression

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga Huvudvärk

Vanliga Yrsel, karpaltunnelsyndrom, parestesi

Mindre vanliga Sömnighet

Blodkärll

Mycket vanliga Blodvallningar

Magtarmkanalen

Mycket vanliga Illamående

Vanliga Buksmärta, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, diarré

Lever och gallvägar

Mindre vanliga Hepatit^(†), kolestatisk hepatit^(†) ökning av leverenzym^(†), ökning av bilirubin i blodet^(†), ökning av alkaliskt fosfat^(†) i blodet^(†)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga Ökad svettning

Vanliga Utslag, håravfall, urtikaria, klåda

Mindre vanliga Akut generaliserad exantematös pustulos^(†)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga Led- och muskuloskeletal smärta^(*)

Vanliga Osteoporos, frakturer

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga Trötthet

Vanliga Smärta, perifert ödem

Mindre vanliga Asteni

(*) Omfattar artralgi och mindre ofta smärta i armar och ben, osteoartrit, ryggsmärta, artrit, myalgi och ledstyhhet.

(**) Hos patienter med avancerad bröstcancer har trombocytopeni och leukopeni rapporterats i sällsynta fall. En tillfällig minskning i lymfocyter har observerats hos ungefär 20 % av patienterna som står på exemestan, särskilt hos patienter med redan existerande lymfopeni. De genomsnittliga lymfocytnivåerna hos dessa patienter förändrades emellertid inte signifikant över tiden och ingen motsvarande ökning i virusinfektioner observerades. Dessa effekter observerades i studierna med patienter som behandlades för tidig bröstcancer.

^(†) Frekvens beräknad med regeln 3/X.

Tabellen nedan visar frekvensen av pre-specifierade biverkningar och sjukdomar i den tidiga bröstcancerstudien (IES), oberoende av orsak, och som rapporterats hos patienter som fick försöksbehandling och upp till 30 dagar efter avbruten försöksbehandling.

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 %)
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 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 associerades exemestan med högre incidens av hyperkolesterolemi jämfört med tamoxifen (3,7 % jämfört med 2,1 %).

I en separat, dubbel-blind 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 sänkningen av plasma-HDL-kolesterol 7–9 % vid behandling med exemestan, jämfört med en ökning med 1 % vid placebo. Det blev också en minskning med 5–6 % av apolipoprotein A1 hos exemestangruppen jämfört med 0–2 % för placebo. Effekten på andra analyserade lipidparametrar (totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein-B och lipoprotein-a) var likvärdig 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Kliniska prövningar har utförts med exemestan som tillförts upp till 800 mg som engångsdos till friska frivilliga kvinnor, eller upp till 600 mg dagligen till post-menopausala 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 symtomatisk. 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: Steroid aromatashämmare; medel vid tumörsjukdomar.
ATC-kod: L02BG06

Exemestan är en irreversibel, steroid aromatashämmare, strukturellt besläktad med det naturligt förekommande ämnet androstendion. Hos post-menopausala kvinnor produceras östrogener primärt genom omvandling av androgener till östrogener 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 postmenopausala kvinnor minskade exemestan peroralt signifikant östrogen-koncentrationen i serum med start från en 5 mg dos och nådde maximal minskning (>90 %) med en dos på 10–25 mg. Hos postmenopausala bröstcancerpatienter behandlade med en daglig dos på 25 mg, minskade helkroppssaromatiseringen med 98 %.

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

Glukokortikoid- eller mineralokortikoid ersättning 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 sänkning av östrogennivåer stimulerar hypofysutsöndringen av gonadotropiner också hos post-menopausala kvinnor.

Adjuvant behandling av tidig bröstcancer

I en multicenter, randomiserad, dubbel-blind klinisk prövning med 4 724 post-menopausala patienter med positiv östrogenreceptorstatus eller okänd primär bröstcancer, vilka varit sjukdomsfria efter adjuvant tamoxifenbehandling i 2 till 3 år, randomiserades till att få 3 till 2 års behandling med

exemestan (25 mg/dag) eller tamoxifen (20 eller 30 mg/dag). Den totala tiden för hormonbehandlingen var 5 år.

IES 52 månaders median uppföljning

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en median uppföljningsperiod på 52 månader, visade resultaten att en sekventiell behandling med exemestan efter 2 till 3 års adjuvant tamoxifenbehandling gav en klinisk och statistisk signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (DFS) jämfört med kontinuerlig tamoxifenbehandling. Analyser visade att exemestan under den observerade studieperioden minskade risken för recidiv av bröstcancer med 24 % jämfört med tamoxifen (hazard ratio 0,76; $p=0,00015$). Exemestans fördel vad gäller effekt mätt i DFS jämfört med tamoxifen var tydlig oavsett nodal status eller tidigare kemoterapi.

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

I hela studiepopulationen noterades en tendens till förlängd överlevnad vid behandling med exemestan (222 dödsfall) jämfört med tamoxifen (262 dödsfall), hazard ratio 0,85 (log-rank test: $p=0,07362$), motsvarande en 15-procentig minskning 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 (dvs., ER status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater).

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

Endpoint Population	Exemestan Händelser/N (%)	Tamoxifen Händelser/N (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p-värde*
Sjukdomsfri överlevnad ^a				
Samtliga patienter	354 / 2 352 (15,1 %)	453 / 2 372 (19,1 %)	0,76 (0,67–0,88)	0,00015
ER+ patienter	289 / 2 023 (14,3 %)	370 / 2021 (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 / 2023 (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 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.

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 minskning av risken för dödsfall.

Resultat från en delstudie på bentäthet visade att kvinnor behandlade med exemestan efter 2-3 års tamoxifenbehandling fick en måttlig minskning av bentätheten. I den övergripande studien var den av behandlingen framkallade incidensen av frakturer högre hos patienter behandlade med exemestan jämfört med tamoxifen (4,5 % respektive 3,3 %, $p=0,038$).

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

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

IES 87 månaders median uppföljning

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en median uppföljningsperiod på 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 sampelstorlekar.

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 en 11-procentig 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-procentig 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.

Behandling av avancerad bröstcancer

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administration av Exemestan Sandoz-tabletter 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 passage effekt. Den absoluta biotillgängligheten hos råtta och hund var 5 %, beroende på en liknande effekt. Efter en engångsdos på 25 mg uppnåddes maximala plasmanivåer på 18 ng/ml efter 2 timmar. Samtidigt intag av föda ökar biotillgängligheten med 40 %.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Metaboliterna är antingen inaktiva eller mindre aktiva än modersubstansen vad beträffar hämning av aromatas.

Mängden läkemedel som utsöndras oförändrat i urinen är 1 % av dosen. Lika stora andelar (40 %) av ^{14}C -märkt exemestan eliminerades i urin och faeces under en vecka.

Särskilda befolkningsgrupper

Ålder

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

Nedsatt njurfunktion

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

På grund av exemestans säkerhetsprofil anses ingen anpassning av dosen vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råtta och hund sågs effekter på reproduktionsorganen, vilka i allmänhet kunde relateras till exemestans farmakologiska aktivitet. Andra toxiska effekter (på lever, njurar och centrala nervsystemet) sågs endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering vilket indikerar liten klinisk relevans.

Mutagenicitet

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

Reproduktionstoxikologi

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

Karcinogenicitet

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på honrättor, observerades inga behandlingsrelaterade tumörer. Studien avslutades i vecka 92 på hanrättor på grund av tidig död orsakad av kronisk nefropati. I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på mus 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 mus 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 gånger högre exponering än den 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

Mannitol
Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)
Hypromellos E5
Polysorbat 80
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Hypromellos 6cp (E 464)
Makrogol 400
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i vit, ogenomskinlig PVC/PVdC-Al blisterförpackning i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100, 120 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42037

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-08-27

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-04-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-10-01