FASS

Exemestane Accord

Accord Healthcare AB

Filmdragerad tablett 25 mg

(Rund, bikonvex, vit till benvit filmdragerad tablett märkt E25 på den ena sidan)

Steroid aromatashämmare; medel vid tumörsjukdomar

Aktiv substans:

Exemestan

ATC-kod:

L02BG06

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-08-12.

Indikationer

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

Exemestan är indicerat för behandling av avancerad bröstcancer hos kvinnor i naturligt eller inducerat postmenopausalt tillstånd med sjukdomsprogress efter anti-östrogenbehandling. Effekt har ej visats hos patienter med negativt status beträffande östrogenreceptorer.

Kontraindikationer

Exemestan är kontraindicerat hos patienter med en känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnena, hos pre-menopausala kvinnor samt hos gravida eller ammande kvinnor. (Se “Interaktioner”).

Dosering

Vuxna och äldre patienter
Den rekommenderade dosen av exemestan är en 25 mg tablett en gång dagligen, helst efter måltid.

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

Hos patienter med avancerad bröstcancer ska behandling med exemestan fortsätta till dess att tumören visar tydliga tecken på progress.

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se “Farmakokinetiska egenskaper”).

Pediatrisk population

Rekommenderas ej för behandling av barn.

Varningar och försiktighet

Exemestan ska inte ges till kvinnor med pre-menopausal endokrinstatus. Därför ska, om det är kliniskt befogat, post-menopausal status bekräftas genom bestämning av LH-, FSH- och östradiolnivåer.

Exemestan ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.
Exemestan är ett potent östrogensänkande medel, och minskad bentäthet (BMD) och ökad frekvens av frakturer har observerats som följd av behandlingen (se avsnitt Farmakodynamik). Vid inledning av adjuvant behandling med exemestan ska kvinnor med osteoporos eller med risk för osteoporos genomgå en hälsobedömning av bentätheten enligt nuvarande kliniska riktlinjer och praxis. Hos patienter med framskriden sjukdom ska en bedömning av bentätheten 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 Accord 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. Kvinnor med D-vitaminbrist bör få tillskott av D-vitamin.

Natrium

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

Interaktioner

In vitro-studier visade att läkemedlet metaboliseras via cytokrom P450 CYP3A4 och aldoketoreduktas (se avsnitt “Farmakokinetsika egenskaper”) 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 engångsdos av exemestan 25 mg, reducerades AUC för exemestan med 54% och Cmax 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 ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4 och har ett snävt terapeutiskt index. Det finns ingen klinisk erfarenhet av samtidig behandling med exemestan och andra läkemedel mot cancer.

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

Graviditet

Det finns inga kliniska data där gravida fått behandling med exemestan. Djurstudier har visat toxisk effekt på reproduktionssystemet (se “Prekliniska uppgifter”). Därför är exemestan kontraindicerat för gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om exemestan utsöndras i bröstmjölk. Exemestan skall inte ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

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 blivit postmenopausala, tills postmenopaus status är konstaterad (se Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Trafik

Exemestan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Dåsighet, sömnighet, asteni och yrsel har rapporterats i samband med användning av exemestan. Patienter ska informeras att om dessa symptom visar sig, kan den fysiska och/eller mentala förmåga, som krävs för att hantera maskiner eller köra bil vara försämrad.

Biverkningar

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

Av patienter med tidig bröstcancer, som erhållit adjuvant behandling med exemestan efter initial adjuvant tamoxifenbehandling, avbröt 7,4 % behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var blodvallningar (22 %), artralgi (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 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 (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000)> och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:	
Mycket vanliga	Leukopeni (**)
Vanliga	Trombocytopeni (**)
Ingen känd frekvens	

	Minskning av antalet lymfocyter (**)
Immunsystemet:	
Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition:	
Vanliga	Anorexi
Psykiska störningar:	
Mycket vanliga	Depression, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet:	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Karpaltunnelsyndrom, parestesi
Sällsynta	Sömnighet
Blodkärl:	
Mycket vanliga	Blodvallningar
Magtarmkanalen:	
Mycket vanliga	Buksmärta, illamående
Vanliga	Kräkningar, förstoppning, diarré, dyspepsi
Lever och gallvägar:	
Mycket vanliga	Ökning av leverenzymer, ökning av bilirubin i blodet, ökning av alkaliskt fosfatas i blodet
Sällsynta	Hepatit(†), kolestatisk hepatit(†)
Hud och subkutan vävnad:	
Mycket vanliga	Ökad svettning
Vanliga	Håravfall, hudutslag, urtikaria, klåda
Sällsynta	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	Smärta, trötthet
Vanliga	Perifert ödem, asteni

(*) Inkluderar: ledvärk och sporadisk värk i extremitet, artros, ryggvärk, artrit, myalgi och stelhet i leder.

(**) Hos patienter med avancerad bröstcancer har trombocytopeni och leukopeni rapporterats i sällsynta fall. En tillfällig minskning av lymfocyter har observerats hos ungefär 20 % av de patienter som fått exemestan, särskilt hos patienter med tidigare lymfopeni. Medelvärdet av antalet lymfocyter hos dessa patienter förändrades emellertid inte signifikant över tiden och ingen motsvarande ökning av virusinfektioner observerades. Dessa effekter har inte observerats i studier hos patienter behandlade för tidig bröstcancer.

(†) Frekvens beräknad med regeln 3/X.

Tabellen nedan visar frekvensen av i förväg specificerade biverkningar och sjukdomar i studien på tidig bröstcancer, Intergroup Exemestan Study (IES), oberoende av samband, rapporterade 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 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 en högre incidens av hyperkolesterolemi jämfört med tamoxifen (3,7 % respektive 2,1 %).

I en annan, dubbel-blind och randomiserad studie, där postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer med 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 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 (totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, apolipidoprotein-B och lopoprotein-a) var likvärdiga för de två behandlingsgrupperna. Den kliniska signifikansen är oklar.

I IES-studien observerades att magsår inträffande i högre grad vid behandling med exemestan jämfört med tamoxifen (0.7 % respektive <0,1 %). Majoriteten av patienterna som behandlades med exemestan och som 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Kliniska prövningar har utförts med exemestan tillfört i upp till 800 mg som engångsdos till friska frivilliga kvinnor eller i upp till 600 mg dagligen till post-menopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. Den engångsdos av exemestan som skulle kunna förorsaka livshotande symptom är

inte känd. Hos råtta och hund observerades dödlighet efter orala engångsdoser motsvarande 2000 respektive 4000 gånger den rekommenderade humana dosen baserat på mg/m^2. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering och behandlingen måste vara symtomatisk. Allmän understödjande behandling, inklusive frekvent övervakning av vitala funktioner och noggrann observation av patienten, är indikerad.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Exemestan är en irreversibel, steroid aromatashämmare, strukturellt besläktad med det naturligt förekommande ämnet androstendion. Hos post-menopausala kvinnor produceras östrogen er 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 helkropps-aromatiseringen med 98%.

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

Glukokortikoid- eller 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 reduktion av östrogennivåer stimulerar hypofysutsöndringen av gonadotropin er också hos post-menopausala kvinnor.

Klinisk effekt och säkerhet
Adjuvant behandling av tidig bröstcancer
I en multicenter, randomiserad, dubbelblind klinisk prövning (IES) som genomfördes på 4724 post-menopausala patienter med positiv östrogenreceptorstatus eller okänd primär bröstcancer, randomiserades patienter som varit sjukdomsfria efter adjuvant tamoxifenbehandling i 2-3 år, till 3-2 års behandling med exemestan (25mg/dag) eller tamoxifen (20 eller 30 mg/dag). Den totala tiden för hormonbehandlingen var 5 år.

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

exemestan minskade även signifikant risken för kontralateral bröstcancer (hazard ratio 0,57, p=0,04158).
I hela studiepopulationen noterades en tendens till förlängd överlevnad vid behandling med exemestan (222 dödsfall) jämfört med tamoxifen (262 dödsfall), hazard ratio 0,85 (log-rank test: p=0,07362, motsvarande en 15-procentig reduktion av risken för dödsfall, till exemestans fördel. En statistiskt signifikant 23-procentig minskning av risken för dödsfall (hazard ratio för total överlevnad 0,77; Wald chi square test: p=0,0069) observerades för exemestan jämfört med tamoxifen när justering för i förväg specificerade prognosfaktorer hade gjorts (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 (%)**	**Riskkvot (95% CI)**	**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-rank test; ER+ patienter = patienter med positiv östrogenreceptorstatus

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

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

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

[d] Total överlevnad definieras som död oavsett orsak.

Vid ytterligare analys av undergruppen patienter med **östrogenreceptorpositiv** eller okänd status, var hazard ratio 0,83 (log-rank test: p=0,04250) för den icke säkerställda totala överlevnaden, motsvarande en kliniskt och statistiskt signifikant 17-procentig reduktion av risken för dödsfall.
Resultat från IES delstudie på bentäthet visade att kvinnor behandlade med exemestan efter 2-3 års tamoxifenbehandling fick en måttlig reduktion av bentätheten. I den övergripande studien var 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 IES delstudie av endometrietjocklek, visar att efter 2 års behandling är medianreduktionen av endometriets slemhinnetjocklek 33% hos patienter behandlade med exemestan, jämfört med en icke mätbar förändring hos patienter behandlade med tamoxifen. Endometrieförtjockning som rapporterats vid behandlingens insättande återgick till den normala (<5 mm) hos 54% av patienterna som behandlades med exemestan.

IES 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 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 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 ER-status, 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	Hazard ratio	p-värde
30 månaders medianbehandling och 34,5 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad [a]	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58–0,82)	0,00003
Bröstcancerfri överlevnad[b]	171	262	0,65 (95 % CI: 0,54–0,79)	<0,00001
	8	25		0,00340

Kontralateral bröstcancer			0,32 (95 % CI: 0,15–0,72)	
Metastasfri överlevnad[c]	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56–0,86)	0,00083
Total överlevnad[d]	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67–1,10)	0,22962
30 månaders medianbehandling och 52 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad [a]	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67–0,88)	0,00015
Bröstcancerfri överlevnad[b]	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
Metastasfri överlevnad[c]	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70–0,98)	0,02621
Total överlevnad[d]	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71–1,02)	0,07362
30 månaders medianbehandling och 87 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad [a]	552	641		0,002

			0,84 (95 % CI: 0,75–0,94)	
Bröstcancerfri överlevnad[b]	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[c]	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74–0,98)	0,02425
Total överlevnad[d]	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77–1,02)	0,08972
30 månaders medianbehandling och 119 månaders medianuppföljning				
Sjukdomsfri överlevnad[a]	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77–0,95)	0,00393
Bröstcancerfri överlevnad[b]	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[c]	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75–0,98)	0,02213
	467	510		0,15737

Total överlevnad[d]			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 kontrollerad klinisk prövning, visade exemestanbehandling 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 post-menopausala kvinnor med avancerad bröstcancer i progress efter eller under pågående behandling med tamoxifen, antingen som adjuvant eller som förstahandsbehandling för avancerad bröstcancer.

Farmakokinetik

Absorption
Efter oral administration av exemestan tabletter absorberas exemestan snabbt. Den del av dosen som absorberas från mag-tarm-kanalen 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 biotillgänglighet en 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.

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.

Speciella befolkningsgrupper
Ålder: Inget signifikant samband mellan systemisk exponering av Exemestan 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.

Prekliniska uppgifter

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

Mutagenicitet
Exemestan var inte genotoxiskt i bakterier (Ames test), i V79 kinesiska hamsterceller, i råtт-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 honråttor, observerades inga behandlingsrelaterade tumörer. Studien avslutades vecka 92 på hanråttor 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 dos er (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-faldig högre exponering än den som uppkommer vid klinisk dosering. Inga av dessa observerade effekter anses vara av klinisk relevans för behandling av patienter med exemestan.

Innehåll

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg exemestan.

Hjälpämnen
Mannitol, mikrokristallin cellulosa, krospovidon, natriumstärkelseglykolat (typ A), hypromellos E5, polysorbat 80, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, hypromellos 6cp (E 464), makrogol (400), titandioxid (E 171).
Varje tablett innehåller 90,40 mg mannitol.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 25 mg Rund, bikonvex, vit till benvit filmdragerad tablett märkt E25 på den ena sidan
100 tablett(er) blister, 881:-, F