

1. LEGEMIDLETS NAVN

Exemestan Sandoz 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mg eksemestan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite til gulhvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter som er preget med 'E25' på den ene siden og er glatte på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Exemestan Sandoz er indisert til adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med østrogenreseptor-positiv, invasiv brystkreft, etter tidligere 2 - 3 års adjuvant tamoksifen-behandling.

Exemestan Sandoz er indisert til behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig induisert postmenopausal status med progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener. Effekt er ikke vist hos pasienter med negativ østrogen-reseptor status.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Voksne og eldre

Anbefalt dose av Exemestan Sandoz er én tablett (25 mg) én gang daglig, etter et måltid.

Hos pasienter med tidlig brystkreft, skal behandling med Exemestan Sandoz fortsette inntil det er gått fem år med kombinert sekvensiell adjuvant hormonterapi (tamoksifen etterfulgt av Exemestan Sandoz), eller frem til tilbakefall oppstår.

Hos pasienter med avansert brystkreft skal behandling med Exemestan Sandoz fortsette inntil tydelig tumorprogresjon.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendige for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se punkt 5.2).

Pediatrisk populasjon

Anbefales ikke til barn.

4.3. Kontraindikasjoner

Exemestan Sandoz er kontraindisert til pasienter med kjent hypersensitivitet overfor den aktive substansen eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, til pre-menopausale kvinner, samt til gravide eller ammende kvinner (se pkt. 4.6).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Skal ikke administreres til kvinner med premenopausal endokrin status. Derfor bør postmenopausal status påvises ved bestemmelse av LH-, FSH- og østradiol-nivåer, når dette ansees klinisk relevant.

Må brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Exemestan Sandoz er en potent østrogenreducerende substans, og reduksjon i benmineraltetthet (BMD) og forhøyet hyppighet av frakturer har blitt observert ved administrering (se pkt. 5.1). Ved oppstart av adjuvant behandling med eksemestan, bør man hos kvinner med osteoporose eller med risiko for osteoporose måle benmineraltettheten ved behandlingsoppstart ifølge aktuelle retningslinjer og praksis. Hos pasienter med avansert sykdom bør man vurdere benmineraltettheten (BMD) fra tilfelle til tilfelle. Selv om det ikke foreligger data som viser effekt av terapi ved behandling mot redusert benmasse forårsaket av eksemestan, bør pasienter som behandles med eksemestan overvåkes nøye, og behandling eller forebygging av osteoporose bør igangsettes hos risikopasienter.

Rutinemessig vurdering av 25 hydroksyvitamin D-nivåer før start av behandling med aromatasehemmer bør vurderes på grunn av den høye forekomsten av alvorlig mangel hos kvinner med tidlig brystkreft (EBC). Kvinner med vitamin D-mangel bør få vitamin D-tilskudd.

Exemestan Sandoz inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per filmdrasjerte tablett, dvs. at det er så å si natriumfritt.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier viser at eksemestan metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4 og aldoketoreduktase (se pkt. 5.2), og ikke hemmer noen av de viktigste CYP isoenzymene. I en klinisk farmakokinetisk studie viste den spesifikke hemmingen av CYP3A4 ved administrasjon av ketokonazol ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til eksemestan.

I en interaksjonsstudie med rifampicin, en kraftig CYP 3A4 inducer, med en daglig dose på 600 mg og en enkelt dose eksemestan 25 mg, ble AUC for eksemestan redusert med 54 % og C_{max} med 41 %. Ettersom den kliniske relevansen av denne interaksjonen ikke har blitt vurdert, kan samtidig administrering av substanser kjent for å inducere CYP 3A4 slik som rifampicin, krampedempende midler (f.eks. fenytoin og karbamazepin) og naturlegemiddel som inneholder *hypericum perforatum* (Johannesurt), redusere effekten av eksemestan.

Exemestan Sandoz bør brukes med forsiktighet sammen med legemidler som metaboliseres via CYP 3A4 og har smal terapeutisk indeks. Det finnes ikke klinisk erfaring fra samtidig bruk av eksemestan og andre legemidler mot cancer.

Exemestan Sandoz skal ikke gis sammen med legemidler som inneholder østrogen da disse vil motvirke den farmakologiske effekten.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Eksemestan er kontraindisert ved graviditet. Sikkerhet ved bruk av substansen under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3) som indikerer en mulig risiko for humane fostre.

Amming:

Det er ikke kjent om eksemestan utskilles i morsmelk hos mennesker. Eksemestan må ikke brukes under amming.

Kvinner med perimenopausal status eller med mulighet til å bli gravid:

Legen bør diskutere behovet for bruk av sikker prevensjon med kvinner som kan ha mulighet for å bli gravid, inklusive kvinner som er perimenopausale eller nettopp har blitt postmenopausale, inntil deres postmenopausale status er endelig fastslått (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er rapportert tilfeller av døsighet, søvnighet, asteni og svimmelhet ved bruk av preparatet. Pasientene bør informeres om at dersom de får slike symptomer kan den fysiske og/eller psykiske tilstand som kreves for å kjøre bil eller betjene maskiner være svekket.

4.8. Bivirkninger

Eksemestan var generelt godt tolerert i alle kliniske studier utført med eksemestan med en standarddose på 25 mg/dag og bivirkningene var vanligvis milde til moderate.

Antall pasienter som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger var 7,4 % hos pasienter med tidlig brystkreft som fikk adjuvant behandling med eksemestan etter initial adjuvant behandling med tamoksifen. De mest vanlige rapporterte bivirkningene var hetetokter (22 %), leddsmerter (18 %) og fatigue (16 %).

Hos pasienter med avansert brystkreft var det 2,8 % i den totale pasientpopulasjonen som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. De mest vanlige rapporterte bivirkningene var hetetokter (14 %) og kvalme (12 %).

De fleste bivirkningene kan knyttes til den normale farmakologiske konsekvensen av tap av østrogen (f.eks hetetokter).

De rapporterte bivirkningene fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring er listet nedenfor ved systemorganklasse og frekvens.

Frekvensene er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$),

frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Leukopeni(**)

<i>Sjeldne</i>	Trombocytopeni (**)
<i>Ikke kjent</i>	Redusert antall lymfocytter (**)
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
<i>Mindre vanlige</i>	Overfølsomhet
<i>Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
<i>Vanlige</i>	Anoreksi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
<i>Svært vanlige</i>	Søvnløshet
<i>Vanlige</i>	Depresjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
<i>Svært vanlige</i>	Hodepine
<i>Vanlige</i>	Svimmelhet, karpaltunnelsyndrom, parestesi
<i>Mindre vanlige</i>	Søvnighet
<i>Karsykdommer</i>	
<i>Svært vanlige</i>	Hetetokter
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
<i>Svært vanlige</i>	Kvalme
<i>Vanlige</i>	Magesmerter, oppkast, obstipasjon, dyspepsi, diaré
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
<i>Mindre vanlige</i>	Hepatitt ^(†) , kolestatisk hepatitt ^(†) , økning av leverenzymer ^(†) , økning av bilirubin ^(†) , økning av alkalisk fosfatase ^(†)
<i>Hud -og underhudssykdommer</i>	
<i>Svært vanlige</i>	Økt svetting
<i>Vanlige</i>	Utslett, alopesi, urtikaria, kløe
<i>Mindre vanlige</i>	Akutte generaliserte pustuløse eksantemer ^(†)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<i>Svært vanlige</i>	Smerter i ledd og muskel/skjelett ^(*)
<i>Vanlige</i>	Osteoporose, fraktur
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
<i>Svært vanlige</i>	Fatigue
<i>Vanlige</i>	Smerter, perifert ødem
<i>Mindre vanlige</i>	Asteni

(*) Inkluderer: Artralgi, og mindre vanlig smerter i ekstremiteter, osteoartritt, rygg smerter, artritt, myalgi og stivhet i ledd.

(**) Hos pasienter med avansert brystkreft har trombocytopeni og leukopeni vært rapportert. Reduksjon av lymfocytter er leilighetsvis observert hos ca. 20 % av pasientene, særlig hos pasienter med lymfopeni på forhånd. De gjennomsnittlige lymfocyttverdiene hos disse pasientene endret seg imidlertid ikke betydelig over tid, og det ble ikke sett tilsvarende økning i virusinfeksjoner. Disse effektene er ikke påvist hos pasienter som blir behandlet for tidlig brystkreft.

^(†) Frekvens beregnet med 3/X-regelen

Tabellen under viser frekvens av forhåndsspesifiserte bivirkninger og lidelser, uansett sammenheng, i studien på kvinner med tidlig brystkreft (IES). De er rapportert hos pasienter som fikk behandling i studien og opp til 30 dager etter avsluttet studiebehandling.

Bivirkninger og lidelser	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksifen (N = 2279)
Hetetokter	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Tretthet	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Hodepine	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Søvnløshet	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Økt svetting	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologisk	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Svimmelhet	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Kvalme	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporose	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Vaginal blødning	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Andre primære cancere	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Oppkast	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Synsforstyrrelser	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolisme	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporotisk fraktur	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Hjerteinfarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

I IES-studien var frekvensen av iskemiske hjertehendelser i eksemestan- og tamoksifenbehandlingsarmene henholdsvis 4,5 % mot 4,2 %. Det ble ikke sett en signifikant forskjell for noen kardiovaskulære enkelthendelser inklusive hypertensjon (9,9 % vs. 8,4 %), myokardinfarkt (0,6 % vs. 0,2 %) og hjertesvikt (1,1 % vs. 0,7 %).

I IES-studien ble eksemestan forbundet med en høyere insidens av hyperkolesterolemi sammenliknet med tamoksifen (3,7 % mot 2,1 %).

I en separat dobbeltblind randomisert studie på postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft med lav risiko, som ble behandlet med eksemestan (N=73) eller placebo (N=73) i 24 måneder, ble eksemestan forbundet med en gjennomsnittlig 7 – 9 % reduksjon i plasma HDL-kolesterol, mot en 1 % økning for placebo. Det var også en 5 – 6 % reduksjon i apolipoprotein A1 i eksemestangruppen versus 0 – 2 % for placebo. Effekten på de andre lipidparametrene som ble analysert (totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider, apolipoprotein-B og lipoprotein-a) var svært likt mellom de to behandlingsgruppene. Det er usikkert hvilken klinisk signifikans disse resultatene har.

I IES-studien ble magesår sett noe hyppigere i eksemestanarmen i forhold til tamoksifen (0,7 % mot <0,1 %). Flesteparten av pasientene på eksemestan som hadde magesår fikk samtidig behandling med ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) og/eller hadde brukt dette tidligere.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9. Overdosering

Kliniske studier har vært utført med doser opp til 800 mg som engangsdose til friske frivillige kvinner og opp til 600 mg daglig til postmenopausale kvinner med avansert brystkreft. Disse dosene ble godt tolerert. Enkeltdosen med eksemestan som vil kunne resultere i livstruende symptomer er ikke kjent. Hos rotter og hunder observerte man dødelighet ved perorale enkeltdoser tilsvarende henholdsvis 2000 og 4000 ganger den anbefalte dosen til menneske (som mg/m²). Det finnes ingen spesifikk antidot ved overdose og behandlingen må være symptomatisk. Generell støttende behandling, inkludert hyppig overvåking av vitale tegn og nøye observasjon av pasienten, er påkrevet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormonantagonister og beslektede substanser, ATC-kode: L02BG06

Eksemestan er en irreversibel, steroidale aromatasehemmer, strukturelt beslektet med det naturlige substratet androstenedione. Hos postmenopausale kvinner produseres østrogenene primært ved omdannelse av androgener til østrogen ved hjelp av aromataseenzymet i perifere vev. Østrogenreduksjon via hemming av aromatase er en effektiv og selektiv behandling mot hormonavhengig brystkreft hos postmenopausale kvinner. En dose på 5 mg eksemestan senker serum østrogenkonsentrasjonen signifikant hos postmenopausale kvinner. Maksimal suppresjon (>90 %) oppnås med en dose på 10-25 mg. Hos postmenopausale brystkreftpasienter gitt en daglig dose på 25 mg ble helkroppsaromatisering redusert med 98 %.

Eksemestan innehar ingen progestogen eller østrogen aktivitet. En svak androgen aktivitet, trolig pga. 17-hydroderivatet, har vært observert hovedsakelig ved høye doser. I studier der multiple daglige doser har vært gitt, hadde eksemestan ingen påvisbare effekter på binyrenes biosyntese av kortisol eller aldosteron, målt før og etter

ACTH-provokasjon. Dette viser substansens selektivitet med tanke på øvrige enzymer involvert i den steroidogene metaboliseringsveien.

Glukokortikoid- eller mineralokortikoiderstatninger er derfor ikke nødvendige. En ikke-doseavhengig svak økning i serumnivåene av LH og FSH har vært observert selv ved lave doser. Dette er imidlertid forventet for denne farmakologiske gruppen, og er trolig et resultat av ”feedback” på hypofysenivå.

Reduksjon av østrogennivåer stimulerer utskillelse av gonadotropiner fra hypofysen, også hos postmenopausale kvinner.

Adjuvant behandling av tidlig brystkreft

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind studie, ble 4724 postmenopausale kvinner med brystkreft med positiv eller ukjent østrogen-reseptorstatus som hadde vært sykdomsfrie etter å ha fått adjuvant tamoksifen terapi i 2 til 3 år, randomisert til å motta 3 til 2 år med eksemestan (25 mg daglig) eller tamoksifen (20 eller 30 mg daglig) for å fullføre totalt 5 år med hormonbehandling.

IES 52 måneders median oppfølging

Etter median behandlingstid på ca. 30 måneder og en median oppfølging på ca. 52 måneder, viste resultatene at sekvensiell behandling med eksemestan etter 2 til 3 år med adjuvant tamoksifen behandling var assosiert med en klinisk og statistisk signifikant forbedring i sykdomsfri overlevelse sammenlignet med fortsatt tamoksifenbehandling. Analyser i den observerte studieperioden viste at eksemestan reduserte risikoen for tilbakefall av brystkreft med 24 % sammenlignet med tamoksifen (hazard ratio 0,76; $p=0,00015$). Den gunstige effekten av eksemestan i forhold til tamoksifen på sykdomsfri overlevelse var uavhengig av lymfeknute-status eller tidligere kjemoterapi.

Eksemestan reduserte også signifikant risikoen for kontralateral brystkreft (hazard ratio 0,57, $p=0,04158$).

I hele studiepopulasjonen ble det sett en trend for forbedret total overlevelse med eksemestan (222 dødsfall) sammenlignet med tamoksifen (262 dødsfall), med en hazard ratio av 0,85 (Log rank test: $p=0,07362$). Dette representerer en 15 % reduksjon i risiko for død til fordel for eksemestan. En statistisk signifikant 23 % reduksjon i risiko for død (hazard ratio for totaloverlevelse 0,77; ”Wald chi square” test: $p=0,00069$) ble observert for eksemestan sammenlignet med tamoksifen, når man justerte for forhåndsspesifiserte faktorer (dvs. ER-status, nodal status, tidligere kjemoterapi, bruk av hormonerstatning og bruk av bisfosfonater).

De viktigste resultatene på effekt hos alle pasienter (”intention to treat”- populasjonen) og østrogenreseptorpositive pasienter ved 52 måneder:

Endepunkt	Eksemestan	Tamoksifen	Hazard Ratio	p-verdi*
Populasjon	Hendelser /N (%)	Hendelser /N (%)	(95% konfidensintervall)	
Sykdomsfri overlevelse ^a				
Alle pasienter	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ pasienter	289/2023 (14,3 %)	370/2021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Kontralateral brystkreft				
Alle pasienter	20/2352 (0,9 %)	35/2372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ pasienter	18/2023 (0,9 %)	33/2021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Brystkreftfri overlevelse ^b				
Alle pasienter	289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ pasienter	232/2023 (11,5 %)	305/2021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Overlevelse uten fjernmetastase ^c				

Alle pasienter	248/2352 (10,5%)	297/2372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ pasienter	194/2023 (9,6 %)	242/2021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Total overlevelse^d				
Alle pasienter	222/2352 (9,4 %)	262/2372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ pasienter	178/2023 (8,8 %)	211/2021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank test; ER+ pasienter = østrogenreseptor positive pasienter.

^a Sykdomsfri overlevelse er definert som første forekomst av lokal- eller fjernmetastaser, kontralateral brystkreft, eller død uansett grunn.

^b Brystkreftfri overlevelse er definert som første forekomst av lokal- eller fjernmetastaser, kontralateral brystkreft eller brystkreftdød.

^c Overlevelse uten fjernmetastase er definert som første fjernmetastase eller brystkreftdød.

^d Total overlevelse er definert som død uavhengig av grunn.

I en tilleggsanalyse for en undergruppe av pasienter med østrogen-reseptor positiv eller ukjent status var hazard ratio for ikke-justert total overlevelse 0,83 (log-rank test: $p=0,04250$). Dette representerer en klinisk og statistisk signifikant reduksjon i risiko for å dø på 17 %.

Resultater fra en substudie gjort vedrørende ben viste at kvinner behandlet med eksemestan etter tidligere 2 til 3 års tamoksifen-behandling, fikk moderat reduksjon i benmineraltetthet. I hovedstudien ble det undersøkt forekomsten av plutselig oppståtte frakturer etter 30 måneder behandlingstid. Forekomst var høyere hos pasienter behandlet med eksemestan sammenliknet med tamoksifen (henholdsvis 4,5 % og 3,3 %, $p = 0,038$). Resultater fra en substudie gjort vedrørende livmorslimhinnen indikerer at etter 2 år med behandling var det en median reduksjon av tykkelsen på livmorslimhinnen med 3 % hos de pasientene som ble behandlet med eksemestan sammenliknet med ingen målbare forandringer hos de pasientene som ble behandlet med tamoksifen. Hos 54 % av de eksemestan behandlede pasientene med en økning i livmorslimhinnens tykkelse ved behandlingsstart, gikk livmorslimhinnens tykkelse tilbake til normalt (<5 mm).

IES 87 måneders median oppfølging

Etter median behandlingstid på ca. 30 måneder og en median oppfølging på ca. 87 måneder, viste resultatene at sekvensiell behandling med eksemestan etter 2 til 3 år med adjuvant tamoksifenbehandling var forbundet med klinisk og statistisk signifikant forbedring av sykdomsfri overlevelse (DFS, disease-free survival), sammenliknet med fortsatt tamoksifenbehandling. Resultatene viste at i den observerte studieperioden reduserte eksemestan signifikant risikoen for tilbakefall av brystkreft med 16 % sammenliknet med tamoksifen (hazard ratio 0,84, $p = 0,002$).

Fordelen i effekt ved eksemestan sammenliknet med tamoksifen med hensyn på sykdomsfri overlevelse, så ut til å være uavhengig av lymfeknutestatus eller tidligere kjemoterapi eller hormonbehandling. I noen få sub-grupper med liten utvalgsstørrelse ble den statistiske signifikansen ikke opprettholdt.

I disse så man en tendens til at eksemestan var bedre hos pasienter med mer enn 9 positive lymfeknuter, eller tidligere kjemoterapi CMF. Hos pasienter med ukjent lymfeknutestatus, tidligere annen kjemoterapi og ved ukjent/manglende informasjon om tidligere hormonell behandling ble det observert en ikke-statistisk signifikant tendens til fordel for tamoksifen.

I tillegg ble det også vist at eksemestan signifikant forlenget brystkreftfri overlevelse (hazard ratio 0,82, $p = 0,00263$), og overlevelse uten fjernmetastaser (hazard ratio 0,85, $p = 0,02425$).

Eksemestan reduserte også risikoen for kontralateral brystkreft, selv om effekten ikke lenger var signifikant i denne observerte studieperioden (hazard ratio 0,74, $p=0,12983$). I hele studiepopulasjonen ble det observert en tendens til forbedret total overlevelse i eksemestan-gruppen (373 dødsfall) sammenliknet med tamoksifen-gruppen (420 dødsfall), med en hazard ratio på 0,89 (log rank test: $p= 0,08972$). Dette representerte en 11 % reduksjon i dødelighet for eksemestan. Når den justeres for forhåndspesifiserte prognostiske faktorer (dvs. ER-

status, lymfeknutestatus, tidligere kjemoterapi, bruk av hormonerstatning og bruk av bisfosfonater) ble det observert en statistisk signifikant reduksjon i dødelighet på 18 % (hazard ratio for totaloverlevelse 0,82; "Wald chi square" test: $p = 0,0082$) for eksemestan sammenlignet med tamoksifen i hele studiepopulasjonen

I tilleggsanalysene for sub-grupper av pasienter med østrogenreseptor-positiv eller ukjent status, var den ikke-justerte samlede overlevelse hazard ratio på 0,86 (log rank test: $p = 0,04262$). Dette representerer en klinisk og statistisk signifikant reduksjon i risiko for død på 14 %.

Resultater fra en bentetthetsstudie indikerte at behandlingen med eksemestan i 2 til 3 år etter 3 til 2 års behandling med tamoksifen reduserte bentettheten under behandlingen (gjennomsnittlig forandring av BMD (benmineraltetthet) fra baseline ved 36 måneder: - 37 [rygggrad], -2,96 [hofte] for eksemestan og -1,29 [rygggrad], -2,02 [hofte] for tamoksifen). Ved slutten av den 24 måneder lange perioden etter behandling var det minimale forskjeller i endring av BMD fra baseline for begge behandlingsgruppene, og tamoksifen-armen hadde litt større endelig reduksjon i BMD på alle steder (gjennomsnittlig forandring av BMD fra baseline ved 24 måneder etter behandling: -2,17 [rygggrad], - 3,06 [hofte] for eksemestan og -3,44 [rygggrad], -4,15 [hofte] for tamoksifen).

Alle frakturene rapportert ved behandling og under oppfølging var signifikant høyere i eksemestan-gruppen enn tamoksifen-gruppen (169 [7,3 %] versus 122 [5,2 %]; $p = 0,004$), men det ble ikke registrert forskjeller i antallet brudd rapportert som osteoporotiske.

Behandling av avansert brystkreft

I en randomisert, kontrollert klinisk studie har eksemestan i en dose på 25 mg daglig vist statistisk signifikant forlenget overlevelse, tid til progresjon og tid til behandlingssvikt sammenliknet med standard hormonbehandling med megestrolacetat. Pasientgruppen i denne studien var postmenopausale kvinner med avansert brystkreft som hadde fått sykdomsprogresjon under eller etter behandling med tamoksifen, brukt enten som adjuvant behandling eller som førstelinjebehandling ved avansert sykdom.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Eksemestan absorberes raskt etter peroral administrering. Mengden som absorberes fra mage-tarmkanalen er stor. Den absolutte biotilgjengeligheten hos mennesker er ukjent, men antas å være begrenset av en betydelig first-pass effekt. En liknende effekt hos rotter og hunder resulterte i en absolutt biotilgjengelighet på 5 %. Etter en enkelt dose på 25 mg nås maks plasmanivå på 18 ng/ml etter 2 timer. Samtidig inntak med mat øker biotilgjengeligheten med 40 %.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for eksemestan, ikke korrigert for peroral biotilgjengelighet, er ca. 20 000 liter. Kinetikken er lineær, og terminal halveringstid er 24 timer. Plasmaproteinbindingen er 90 % og er uavhengig av konsentrasjonen. Eksemestan og dets metabolitter bindes ikke til røde blodceller. Det skjer ingen uforventet akkumulering av eksemestan etter gjentatt dosering.

Biotransformasjon og eliminasjon

Eksemestan metaboliseres ved oksidering av metylengruppen i 6-posisjon av CYP 3A4-isoenzymet og/eller reduksjon av 17-ketogruppen av aldoketoreduktase etterfulgt av konjugering. Clearance for eksemestan er ca. 500 liter/time, ikke korrigert for peroral biotilgjengelighet. Metabolittene er inaktive eller hemmer aromatase mindre enn modersubstansen.

Mengden som utskilles uendret i urin er 1 % av dosen. Like store mengder (40 %) ^{14}C -merket eksemestan elimineres i urin og feces i løpet av en uke.

Pasientfaktorer

Alder

Det har ikke blitt observert noen signifikant sammenheng mellom systemisk eksponering for eksemestan og alder.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med betydelig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 30$ ml/min) var den systemiske eksponeringen for eksemestan 2 ganger høyere enn hos friske frivillige. På grunn av sikkerhetsprofilen for eksemestan anses det ikke nødvendig å justere dosen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon er eksponeringen for eksemestan 2-3 ganger høyere enn hos friske frivillige. På grunn av sikkerhetsprofilen for eksemestan anses det ikke nødvendig å justere dosen.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske studier

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter og hunder, så man effekter på reproduksjons- og tilhørende organer som var relatert til den farmakologiske aktiviteten til eksemestan. Andre toksiske effekter (på lever, nyre eller sentralnervesystemet) ble bare sett ved eksponering vurdert som betydelig høyere enn makimal menneskelig eksponering, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Mutagenitet

Eksemestan var ikke genotoksisk i bakterier (Ames test), i V79 chinese hamster cells, i rotte hepatocytter eller i mus micronucleus test. Selv om eksemestan var ødeleggende på lymfocytter *in vitro*, ble denne effekten ikke sett i 2 *in vivo* studier.

Reproduksjonstoksikologi

Eksemestan var embryotoksisk i rotter og kaniner ved systemisk eksponering for nivåer som tilsvarer konsentrasjoner som oppnås hos mennesker ved 25 mg/dag. Det var ingen tegn på teratogenisitet.

Karsinogenitet

I en toårs karsinogenitetsstudie på hunn-rotter ble det ikke oppdaget noen behandlingsrelaterte svulster. Hos hannrotter ble studien avsluttet i uke 92, på grunn av tidlig død forårsaket av kronisk nyresykdom. I en toårs karsinogenitetsstudie på mus observerte man en økning av leversvulster hos begge kjønn ved middels og ved høy dose (150 og 450 mg/kg/dag). Dette funnet kan være relatert til induksjon av mikrosomale enzymer i leveren, en effekt som er observert hos mus men ikke i kliniske studier på mennesker. En økning i tilfeller av godartede svulster i nyretubuli ble også oppdaget hos hann mus ved høy dose (450 mg/kg/dag). Denne forandringen er vurdert til å være arts og kjønns-spesifikk og oppstår ved bruk av doser som er 63 ganger høyere enn terapeutiske doser gitt til mennesker. Ingen av de observerte funnene er vurdert å være klinisk relevant ved behandling med eksemestan hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysspovidon

Natriumstivelsesglykolat (Type A)
Hypromellose E5
Polysorbat 80
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Hypromellose 6cp (E464)
Makrogol 400
Titandioksid (E171)

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år.

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i hvite, ugjennomsiktige blisterpakninger av PVC/PVdC-Alu som ligger i en eske.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6499

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04.01.2011

Dato for siste fornyelse: 22.04.2015

10. OPPDATERINGSDATO

23.09.2019