

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aromasin 25 mg drasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder eksemestan 25 mg.

Hver tablett inneholder 30,2 mg sukrose og 0,003 mg metylparahydroksybenzoat (E 218).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, drasjert.

Rund, bikonveks, offwhite drasjert tablett merket med 7663 på en side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Aromasin er indisert til behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig indusert postmenopausal status med progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener. Effekt er ikke vist hos pasienter med negativ østrogenreseptor status.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne eller eldre

Anbefalt dose er én tablett (25 mg) én gang daglig, helst etter et måltid, inntil progresjon.

Pasienter med tidlig brystkreft bør fortsette med Aromasin behandling inntil det er gått fem år med kombinert sekvensiell adjuvant hormonterapi (tamoksifen etterfulgt av Aromasin), eller til det oppstår tilbakefall.

Hos pasienter med avansert brystkreft bør behandling med Aromasin fortsette inntil tydelig tumorprogresjon.

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

Barn

Anbefales ikke til barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Aromasin er kontraindisert til pasienter med kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, til premenopausale kvinner, samt til gravide eller ammende

kvinner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Aromasin bør brukes med forsiktighet til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Aromasin tabletter inneholder sukrose og bør ikke gis til personer med sjeldne arvelige lidelser som fruktose intoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltase mangel.

Aromasin tabletter inneholder metylparahydroksybenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund).

Aromasin 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 adjuvant behandling med Aromasin, bør kvinner med osteoporose eller som har risiko for utvikling av osteoporose måle benmineraltettheten med bendensitometri ved begynnelsen av behandling. Selv om det ikke foreligger data som viser effekt av terapi ved behandling mot redusert benmasse som er forårsaket av Aromasin, bør egnet osteoporosebehandling likevel initieres hos risikopasienter. Pasienter som behandles med Aromasin bør følges opp.

Rutinemåling av 25-hydroksy-vitamin D-nivå før behandlingsstart med aromatasehemmer bør overveies på grunn av høy prevalens av alvorlig mangel hos kvinner med tidlig brystkreft. Kvinner med vitamin D-mangel bør få tilskudd med vitamin D.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «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 punkt 5.2 *Farmakokinetiske egenskaper*), 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 Aromasin.

Aromasin 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 Aromasin og andre legemidler mot cancer.

Aromasin 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. Eksemestan må ikke brukes under graviditet.

Amming:

Eksemestan er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3). Det er mulig at barn som ammes kan skades. 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

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller 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

Aromasin var generelt godt tolerert i alle kliniske studier utført med Aromasin 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 Aromasin etter initial adjuvant behandling med tamoksifen. De mest vanlige rapporterte bivirkningene var hetetokter (22 %), leddsmerter (18 %) og tretthet (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 erfaring 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 ($\leq 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige Leukopeni**

Vanlige Thrombocytopeni **

Ikke kjent Redusert lymfocytt-tall**

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige Overfølsomhet

Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige	Anoreksi
---------	----------

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige	Depresjon, søvnløshet
---------------	-----------------------

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
Vanlige	Karpaltunnelsyndrom, paraestesi
Sjeldne	Søvnighet

Karsykdommer

Svært vanlige	Hetetokter
---------------	------------

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige	Magesmerter, kvalme
Vanlige	Oppkast, diaré, obstipasjon, dyspepsi

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne	Hepatitt ^(†) , kolestatisk hepatitt ^(†)
---------	---

Hud -og underhudssykdommer

Svært vanlige	Hyperhidrose
Vanlige	Alopesi, utslett, urtikaria, kløe
Sjeldne	Akutt generalisert eksematøs pustulose ^(†)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige	Smerter i ledd og muskel/skjelett*
Vanlige	Fraktur, osteoporose

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige	Smerter, utmattelse
Vanlige	Perifert ødem, asteni

Undersøkelser

Svært vanlige	Økt nivå av leverenzymer ^(†) , økt bilirubinnivå i blodet ^(†) , økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet ^(†)
---------------	--

* 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 preeksisterende lymfopeni. De gjennomsnittlige lymfocytt-verdiene 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.

^(†) Frekvensen basert på ”rule of three”

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

Bivirkninger og lidelser	Eksemestan	Tamoksifen
--------------------------	------------	------------

	(N = 2249)	(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 tamoksifen behandlingsarmene henholdsvis 4,5 % vs. 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 sammenlignet med tamoksifen (3,7 % vs. 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 eksemestan-armen 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.

Fordi reaksjoner er rapportert på frivillig basis fra en populasjon av ukjent størrelse er det ikke alltid mulig å sikkert estimere frekvens eller fastslå en kausal sammenheng med eksponering for legemidlet.

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 monitorering 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: L02 BG06

Virkningsmekanisme

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 aromatase-enzymet 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%. Effekt har ikke blitt påvist hos pasienter med negativ østrogenreseptor status.

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 mineralokortikoid erstatninger 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.

Kliniske studier

Adjuvant behandling av tidlig brystkreft

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind studie (IES), ble 4724 postmenopausale kvinner med brystkreft med positiv eller ukjent østrogenreseptor status 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 Aromasin (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 Aromasin etter 2 til 3 år med adjuvant tamoksifen behandling var assosiert med en klinisk og statistisk signifikant forbedring i sykdomsfri overlevelse (DFS, disease free survival) sammenlignet med fortsatt tamoksifenbehandling. Analyser i den observerte studieperioden viste at Aromasin 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 lymfeknutestatus eller tidligere kjemoterapi.

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

I hele studiepopulasjonen ble det sett en tendens til forbedret total overlevelse med eksemestan (222 dødsfall) sammenlignet med tamoksifen (262 dødsfall), med en hazard ratio på 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, lymfeknutestatus, tidligere kjemoterapi, bruk av hormonerstatning og bruk av bisfosfonater).

De viktigste resultatene på effekt hos alle pasienter ("intention to treat"-populasjonen) og østrogenreseptor-positive 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 østrogenreseptor-positiv eller ukjent status var hazard ratio for ikke-justert total overlevelse på 0,83 (log-rank test: $p=0,04250$). Dette representerer en klinisk og statistisk signifikant reduksjon i risiko for død på 17 %.

Resultater fra IES-substudien på bentetthet viste at kvinner behandlet med Aromasin etter tidligere 2 til 3 års tamoksifenbehandling fikk moderat reduksjon i benmineralitet. I hovedstudien ble forekomsten av plutselig oppståtte frakturer undersøkt etter 30 måneder behandlingstid. Forekomsten var høyere hos pasienter behandlet med Aromasin sammenlignet med tamoksifen (henholdsvis 4,5 % og 3,3 %, $p = 0,038$).

Resultater fra IES-substudien på livmorslimhinne indikerer at etter 2 år med behandling var det en median reduksjon av tykkelsen på livmorslimhinnen med 33 % hos de pasientene som ble behandlet med Aromasin sammenlignet med ingen målbare forandringer hos de pasientene som ble behandlet med tamoksifen. Hos 54 % av de Aromasin 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), sammenlignet med fortsatt tamoksifenbehandling. Resultatene viste at i den observerte studieperioden reduserte Aromasin signifikant risikoen for tilbakefall av brystkreft med 16 % sammenlignet med tamoksifen (hazard ratio 0,84, $p = 0,002$). Fordelen i effekt ved eksemestan sammenlignet 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, $p = 0,02425$).

Aromasin 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) sammenlignet 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 [ryggrad], -2,96 [hoft] for eksemestan og -1,29 [ryggrad], -2,02 [hoft] 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 [ryggrad], - 3,06 [hoft] for eksemestan og -3,44 [ryggrad], -4,15 [hoft] 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.

IES 119 måneders avsluttende oppfølging

Etter median behandlingstid på ca. 30 måneder og en median oppfølging på ca. 119 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), sammenlignet med fortsatt tamoksifenbehandling. Analysene viste at i den observerte studieperioden reduserte eksemestan signifikant risikoen for tilbakefall av brystkreft med 14 % sammenlignet med tamoksifen (hazard ratio 0,86, $p = 0,00393$). Den fordelaktige effekten av eksemestan fremfor tamoksifen med hensyn til sykdomsfri overlevelse (DFS), så ut til å være uavhengig av lymfeknutestatus eller tidligere kjemoterapi.

Eksemestan ga også signifikant forlenget brystkreftfri overlevelse (hazard ratio 0,83, $p = 0,00152$), og overlevelse uten fjernmetastaser (hazard ratio 0,86, $p = 0,02213$). Eksemestan reduserte også risikoen

for kontralateral brystkreft, selv om effekten ikke lenger var statistisk signifikant (hazard ratio 0,75, $p = 0,10707$).

I hele studiepopulasjonen var samlet overlevelse ikke statistisk forskjellig mellom de to gruppene med 467 dødsfall (19,9 %) i eksemestangruppen og 510 dødsfall (21,5 %) i tamoksifengruppen (hazard ratio 0,91, $p = 0,15737$, ikke justert for multippel testing). For subgruppen av pasienter med positiv eller ukjent østrogenreseptorstatus, var hazard ratio for ikke-justert samlet overlevelse på 0,89 (log rank test: $p = 0,07881$) i eksemestangruppen relativ til tamoksifengruppen.

I hele studiepopulasjonen ble det observert en statistisk signifikant reduksjon i risiko for død på 14 % (hazard ratio for totaloverlevelse 0,86; Wald chi squaretest: $p = 0,0257$) for eksemestan sammenlignet med tamoksifen, når man justerte for forhåndsspesifiserte prognostiske faktorer (dvs. ER-status, lymfeknutestatus, tidligere kjemoterapi, bruk av hormonerstatning og bruk av bisfosfonater).

Det ble observert en lavere forekomst av andre (ikke i brystet) primære krefttyper hos pasienter som ble behandlet med eksemestan, sammenlignet med pasienter som kun ble behandlet med tamoksifen (9,9 % versus 12,4 %).

I hovedstudien, der det var en median oppfølging av alle deltakere i 119 måneder (0–163,94) og median varighet av eksemestanbehandlingen var 30 måneder (0–40,41), ble forekomst av beinfrakturer rapportert hos 169 (7,3 %) pasienter i eksemestangruppen sammenlignet med 122 (5,2 %) pasienter i tamoksifengruppen ($p = 0,004$).

Resultater på effekt fra IES hos postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft (ITT)

	Antall hendelser		Hazard ratio	p-verdi
	Eksemestan	Tamoksifen	Hazard ratio	
30 måneders median behandling og 34,5 måneders median oppfølging				
Sykdomsfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58–0,82)	0,00003
Brystkreftfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	171	262	0,65 (95 % CI: 0,54–0,79)	<0,00001
Kontralateral brystkreft	8	25	0,32 (95 % CI: 0,15–0,72)	0,00340
Overlevelse uten fjernmetastase ^{Error! Reference source not found.}	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56–0,86)	0,00083
Total overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67–1,10)	0,22962
30 måneders median behandling og 52 måneders median oppfølging				
Sykdomsfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67–0,88)	0,00015
Brystkreftfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	289	373	0,76 (95 % CI: 0,65–0,89)	0,00041
Kontralateral brystkreft	20	35	0,57 (95 % CI: 0,33–0,99)	0,04158
Overlevelse uten fjernmetastase ^{Error! Reference source not found.}	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70–0,98)	0,02621
Total overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71–1,02)	0,07362
30 måneders median behandling og 87 måneders median oppfølging				

Resultater på effekt fra IES hos postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft (ITT)

	Antall hendelser		Hazard ratio	
	Eksemestan	Tamoksifen	Hazard ratio	p-verdi
Sykdomsfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	552	641	0,84 (95 % CI: 0,75–0,94)	0,002
Brystkreftfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	434	513	0,82 (95 % CI: 0,72–0,94)	0,00263
Kontralateral brystkreft	43	58	0,74 (95 % CI: 0,50–1,10)	0,12983
Overlevelse uten fjernmetastase ^{Error! Reference source not found.}	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74–0,98)	0,02425
Total overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77–1,02)	0,08972
30 måneders median behandling og 119 måneders median oppfølging				
Sykdomsfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77–0,95)	0,00393
Brystkreftfri overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	517	608	0,83 (95 % CI: 0,74–0,93)	0,00152
Kontralateral brystkreft	57	75	0,75 (95 % CI: 0,53–1,06)	0,10707
Overlevelse uten fjernmetastase ^{Error! Reference source not found.}	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75–0,98)	0,02213
Total overlevelse ^{Error! Reference source not found.}	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81–1,04)	0,15737

CI = konfidensintervall; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat (intensjon om behandling).

- Sykdomsfri overlevelse er definert som første forekomst av lokal- eller fjernmetastaser, kontralateral brystkreft eller død uansett grunn.
- Brystkreftfri overlevelse er definert som første forekomst av lokal- eller fjernmetastaser, kontralateral brystkreft eller brystkreftdød.
- Overlevelse uten fjernmetastase er definert som første fjernmetastase eller brystkreftdød.
- Total overlevelse er definert som død uavhengig av grunn.

Behandling av avansert brystkreft

En randomisert, kontrollert klinisk studie med Aromasin ved daglige doser på 25 mg viser statistisk signifikant forlenget overlevelse, tid til progresjon (TTP) og tid til behandlingssvikt (TTF) sammenlignet 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: Aromasin tabletter absorberes raskt etter peroral administrering. Mengden som absorberes fra magetarmkanalen 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 max 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: 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.

Eliminasjon: Mengden som utskilles uomdannet i urin er 1 % av dosen. Like store mengder (40 %) ¹⁴C-merket eksemestan elimineres i urin og faeces i løpet av en uke.

Pasientfaktorer:

Alder: Det har ikke blitt observert noen signifikant sammenheng mellom systemisk eksponering for Aromasin 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 toksisitets-studier 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 maksimal menneskelig eksponering, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Mutagenisitet: 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 *in vivo* studier.

Reproduksjonstoksikologi: Aromasin 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 hann-rotter 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 Hjelpestoffer

Tablettkjerne: Silika, kolloidal vannholdig; krysspovidon; hypromellose; magnesiumstearat; mannitol; cellulose, mikrokrySTALLinsk; natriumstivelsesglykolat (type A); polysorbat 80.

Sukkerdrasjering: Hypromellose; polyvinylakohol; simetikon, emulsjon; makrogol 6000; sukrose; magnesiumsubkarbonat, lett; titandioksid; metylparahydroksybenzoat (E218); spermasett, syntetisk; talkum; karnaubavoks.

Trykkfarge: Etanol; skjellakk; jernoksider svart (E 172) og titanoksider (E 171).

6.2 Uforlikelighet

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15, 30 og 100 tabletter i blister (aluminium-PVDC/PVC-PVDC).

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering (samt destruksjon)

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

99-4197

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. mai 2000

Dato for siste fornyelse: 2. mai 2010

10. OPPDATERINGSDATO

08.03.2022