



8. maj 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Aromasin, overtrukne tabletter

0. D.SP.NR.
20356

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Aromasin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver overtrukket tablet indeholder 25 mg exemestan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver overtrukket tablet indeholder 30,2 mg saccharose og 0,003 mg methylparahydroxybenzoat (E218).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Overtrukne tabletter

Rund, bikonveks, råkvid, overtrukket tablet, mærket 7663 på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Aromasin er indiceret til adjuverende behandling af postmenopausale kvinder med østrogenreceptorpositiv invasiv tidlig brystkræft (EBC), efter 2-3 års initial adjuverende tamoxifenbehandling.

Aromasin er indiceret til behandling af avanceret brystkræft hos kvinder med naturlig eller kunstigt fremkaldt postmenopausal status, hvis sygdom er progredieret efter antiøstrogenbehandling. Der er ikke påvist effekt hos patienter med negativ østrogenreceptorstatus.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne og ældre

Anbefalet Aromasin dosis er 1 tablet à 25 mg 1 gang daglig fortrinsvis efter et måltid.

Patienter med tidlig brystkræft bør fortsætte med behandling med Aromasin indtil 5 års kombineret, sekventiel, adjuverende hormonbehandling (tamoxifen efterfulgt af Aromasin) er afsluttet, eller tidligere, hvis der opstår recidiv af tumor.

Hos patienter med avanceret brystkræft bør Aromasinbehandlingen fortsætte til der ses tydelig progression af tumor.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Anbefales ikke til børn.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hos præmenopausale kvinder og ved graviditet eller amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aromasin bør ikke gives til kvinder med præmenopausal endokrin status. Derfor bør postmenopausal status sikres ved bestemmelse af LH, FSH og østradiol niveauer, når det er klinisk passende.

Aromasin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.

Aromasin tabletter indeholder saccharose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Aromasin tabletter indeholder methylparahydroxybenzoat, som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Aromasin er et potent østrogen nedsættende produkt, og der er set reduktion i knoglemineraltæthed (BMD) og øget frakturhyppighed efter behandling med Aromasin (se pkt. 5.1). Ved start af adjuverende behandling med Aromasin, bør kvinder med osteoporose eller med risiko for at få osteoporose have foretaget en vurdering af knoglesundheden ved behandlingsbaseline baseret på gældende kliniske retningslinjer og klinisk praksis. Patienter med avanceret sygdom bør have deres knoglemineraltæthed vurderet individuelt fra sag til sag. Selvom der ikke foreligger tilstrækkelige data til at vise effekt af behandling, når der behandles for tab af knoglemineraltæthed forårsaget af Aromasin, bør patienter i behandling med Aromasin følges nøje, og behandling mod eller profylakse af osteoporose bør initieres hos risikopatienter.

Rutinemæssig vurdering af niveauet af 25-hydroxy-vitamin D før påbegyndelse af behandling med aromatasehæmmer bør overvejes på grund af den høje prævalens af svær mangel hos kvinder med tidlig brystkræft. Kvinder med D-vitaminmangel bør have D-vitamintilskud.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro undersøgelser viser, at lægemiddelstoffet metaboliseres via cytochrom P450 CYP3A4 og aldoketoreduktaser (se pkt. 5.2) og ikke hæmmer nogle af de primære CYP isoenzymer. I en klinisk farmakokinetisk undersøgelse viste den specifikke hæmning af CYP3A4 med ketoconazol ingen signifikant påvirkning af exemestans farmakokinetik.

I et interaktionsstudie med rifampicin, en potent CYP450 induktor, med en dosis på 600 mg daglig og en enkeltdosis exemestan på 25 mg, blev AUC for exemestan reduceret med 54 % og C_{max} med 41 %. Da den kliniske relevans af denne interaktion ikke er blevet evalueret, kan samtidig indgift af lægemidler, så som rifampicin, antikonvulsiva (f.eks. phenytoin og carbamazepin) og naturlægemidler indeholdende hypericum perforatum (prikbladet perikon), der er kendt for at inducere CYP3A4, nedsætte effekten af Aromasin.

Aromasin bør anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4 og har et snævert terapeutisk vindue. Der er ingen klinisk erfaring med samtidig anvendelse af Aromasin og andre antikræftmidler.

Aromasin bør ikke gives samtidig med lægemidler, som indeholder østrogen, da disse vil ophæve dets farmakologiske virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen data vedrørende Aromasinbehandling under graviditet. Dyreforsøg viser reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Aromasin er derfor kontraindiceret til gravide.

Amning

Det vides ikke om exemestan udskilles i modermælk. Aromasin bør ikke gives til ammende.

Kvinder der er perimenopausale eller i den fødedygtige alder

Lægen skal diskutere nødvendigheden af adækvat prævention med kvinder, der er i den fødedygtige alder, samt kvinder, der er perimenopausale eller for nylig er blevet postmenopausale, indtil postmenopausal status er fastslået (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Exemestan påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

Der er rapporteret døsighed, søvnighed, asteni og svimmelhed ved brug af exemestan. Patienter bør underrettes om, at deres fysiske og/eller mentale evner til at betjene maskiner eller køre bil kan reduceres, hvis disse symptomer opstår.

4.8 Bivirkninger

Aromasin er generelt veltolereret i alle kliniske studier; udført med Aromasin i standard doser på 25 mg/dag, og bivirkningerne er sædvanligvis milde til moderate.

7,4 % af patienterne med tidlig brystkræft, som fik adjuverende behandling med Aromasin efter initial adjuverende tamoxifenbehandling, udgik pga. bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger hos patienter med tidlig brystkræft er hedeture (22 %), artralgi (18 %) og træthed (16 %).

I hele populationen af patienter med avanceret brystkræft udgik 2,8% på grund af bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var hedeture (14%) og kvalme (12%).

De fleste bivirkninger kan tilskrives de normale farmakologiske konsekvenser af østrogenmangel (f.eks. hedeture).

De rapporterede bivirkninger fra kliniske studier og erfaring efter markedsføringen er opført nedenfor i henhold til organklasser og hyppighed.

Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem:

Meget almindelig	Leukopeni**
Almindelig	Trombocytopeni**
Ikke kendt	Nedsat lymfocytaltal**

Immunsystemet:

Ikke almindelig	Hypersensibilitet
-----------------	-------------------

Metabolisme og ernæring:

Almindelig	Anorexi
------------	---------

Psykiske forstyrrelser:

Meget almindelig	Depression, søvnbesvær
------------------	------------------------

Nervesystemet:

Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Almindelig	Karpaltunnelsyndrom, paræstesi
Sjælden	Søvnighed

Vaskulære sygdomme:

Meget almindelig	Hedeture
------------------	----------

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig	Abdominalsmerter, kvalme
Almindelig	Opkastning, diarré, obstipation, dyspepsi

Lever og galdeveje:

Sjælden Hepatitis[†], kolestatisk hepatitis[†]

Hud og subkutane væv:

Meget almindelig Hyperhidrose

Almindelig Alopeci, udslæt, urticaria, pruritus

Sjælden Akut generaliseret eksantematøs pustulose[†]

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget almindelig Led og muskuskeletale smerter*

Almindelig Knoglebrud, osteoporose

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig Smerte, træthed

Almindelig Perifere ødemer, asteni

Undersøgelser:

Meget almindelig Forhøjet leverenzym, forhøjet blodbilirubin, forhøjet basisk fosfatase

* Inkluderer: Artralgi, og mindre hyppigt ekstremitetssmerter, osteoartrit, rygsmerter, artrit, myalgi og ledstivhed.

** Trombocytopeni og leukopeni er rapporteret sjældent hos patienter med avanceret brystkræft. Et lejlighedsvist fald i lymfocytter blev set hos ca. 20% af patienterne, der fik Aromasin, især hos patienter med allerede eksisterende lymfopeni. De gennemsnitlige lymfocytværdier hos disse patienter ændredes imidlertid ikke signifikant med tiden, og der sås ingen tilsvarende stigning i antallet af virusinfektioner. Denne effekt er ikke set i studier af tidlig brystkræft.

[†] Hyppighed beregnet efter reglen 3/X.

Nedenstående tabel viser frekvensen af præ-specificerede bivirkninger og sygdomme, uanset årsagen, i et studie af tidlig brystkræft (Intergroup Exemestane Study; IES), rapporteret hos patienter i forsøgsbehandling og op til 30 dage efter afslutning af forsøgsbehandling.

Bivirkninger og sygdomme	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Hedeture	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Træthed	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Hovedpine	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Søvnbesvær	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Øget svedtendens	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Gynækologisk	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Svimmelhed	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%)
Anden primær kræft	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Opkastning	50 (2,2%)	54 (2,4%)

Synsforstyrrelser	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboemboliske forstyrrelser	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporotisk fraktur	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Myokardieinfarkt	13 (0,6%)	4 (0,2%)

I IES-studiet var frekvensen af iskæmiske hjertehændelser i henholdsvis exemestan og tamoxifen-gruppen 4,5% og 4,2%. Der blev ikke observeret signifikant forskel mellem de individuelle kardiovaskulære hændelser som hypertension (9,9% versus 8,4%), myokardieinfarkt (0,6% versus 0,2%) og hjertesvigt (1,1% versus 0,7%).

I IES-studiet var incidensen af exemestan-associeret hyperkolesterolæmi højere sammenlignet med tamoxifen (3,7% versus 2,1%).

I et dobbeltblindt, randomiseret studie blev postmenopausale kvinder med lav risiko for tidlig brystkræft behandlet med exemestan (N=73) eller placebo (N=73) i 24 måneder. Idette studie blev exemestan associeret med en middel reduktion af plasma-HDL-kolesterol på gennemsnitlig 7-9% versus en stigning på 1% ved placebo. Desuden sås en reduktion i apolipoprotein A1 på 5-6% i exemestangruppen versus 0-2% i placebogruppen. Virkningen på de andre undersøgte lipidparametre (total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein-B og lipoprotein-a) var ens i begge behandlingsgrupper. Den kliniske betydning af disse resultater er uklar.

I IES-studiet blev der observeret lidt højere frekvens af mavesår i exemestan-gruppen sammenlignet med tamoxifen-gruppen (0,7% versus <0,1%). Den største del af patienterne i exemestan-gruppen med mavesår var i samtidig behandling med NSAID og/eller havde fortilfælde i anamnesen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Kliniske undersøgelser er udført med Aromasin enkeltdoser op til 800 mg til raske frivillige kvindelige forsøgspersoner og op til 600 mg daglig til postmenopausale kvinder med avanceret brystkræft. Disse doser blev tålt godt. Størrelsen af den enkeltdosis Aromasin, som kan give livstruende symptomer, er ukendt. Hos rotter og hunde er der set letalitet efter orale enkeltdoser svarende til hhv. 2000 og 4000 gange den anbefalede humane dosis beregnet som mg/m². Der findes ingen specifik antidot ved overdosering, og behandlingen skal være symptomatisk. Generel understøttende behandling er indiceret, inklusiv hyppig monitorering af vitale funktioner og nøje overvågning af patienten.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Enzyminhibitorer. ATC-kode: L 02 BG 06.

Virkningsmekanisme

Exemestan er en irreversibel steroid aromatasehæmmer strukturelt relateret til det naturligt forekommende stof androstenedion. Hos postmenopausale kvinder produceres østrogen primært ved omdannelse af androgener til østrogen vha. aromataseenzymet i perifere væv. –Nedsættelse af østrogenniveauet vha. aromatasehæmning er en effektiv og selektiv behandling af hormonafhængig brystkræft hos postmenopausale kvinder. Hos postmenopausale kvinder sænker Aromasin, indtaget oralt, serumøstrogenkoncentrationen signifikant, ved en dosis på 5 mg. Maksimal suppression (>90%) opnås ved doser på 10-25 mg. Hos postmenopausale brystkræftpatienter behandlet med 25 mg dagligt blev den totale aromatisering reduceret med 98%.

Exemestan har ingen progesteron- eller østrogen aktivitet. Der er set en let androgen aktivitet ved især høje doser, sandsynligvis p.g.a. 17-hydroderivatet.

I undersøgelser med flere daglige doser viser Aromasin ingen målbare virkninger på den adrenale biosyntese af cortisol eller aldosteron målt før eller efter ACTH-belastning. Hvilket viser dets selektivitet med hensyn til de andre enzymer involveret i den steroidogene proces.

Tilførsel af glucokortikoid eller mineralokortikoid er derfor ikke nødvendig. Selv ved lave doser er der set en lille ikke-dosisafhængig forøgelse i serum LH- og FSH-værdier. Denne virkning er dog forventelig af den farmakologiske klasse og muligvis resultatet af feedback på hypofyseniveau p.g.a. faldet i østrogenniveau, som også stimulerer hypofysens udskillelse af gonadotropiner hos postmenopausale kvinder.

Klinisk virkning og sikkerhed

Adjuverende behandling af tidlig brystkræft

I et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt studie (IES) med 4724 postmenopausale patienter med østrogenreceptorpositiv eller ukendt primær brystkræft, blev patienter, der forblev sygdomsfri efter 2-3 års adjuverende tamoxifenbehandling, randomiseret til at få 3-2 års Aromasinbehandling (25 mg/dag) eller tamoxifenbehandling (20 eller 30 mg/dag) for at fuldende i alt 5 års hormonbehandling.

IES-opfølgning efter 52 måneder

Efter en median behandlingsvarighed på ca. 30 måneder og en median opfølgning efter ca. 52 måneder, viste resultaterne, at sekventiel behandling med exemestan efter 2-3 års adjuverende behandling med tamoxifen var forbundet med klinisk og statistisk signifikant forbedring af den sygdomsfri overlevelse (DFS, disease-free survival), sammenlignet med fortsat behandling med tamoxifen. Resultaterne viste at i den observerede studieperiode reducerede exemestan risikoen for brystkræft recidiv med 24% sammenlignet med tamoxifen (hazard ratio 0,76; p=0,00015). Fordelen i effekt ved exemestan sammenlignet med tamoxifen i relation til DFS var uafhængig af lymfeknudestatus og tidligere kemoterapi.

Aromasin reducerede også signifikant risikoen for kontralateral brystkræft (hazard ratio 0,57; $p = 0,04158$).

I hele studiepopulationen blev der observeret en tendens til forbedret samlet overlevelse i exemestan-gruppen (222 dødsfald) sammenlignet med tamoxifen-gruppen (262 dødsfald) med en hazard ratio på 0,85 (log-rank test: $p = 0,07362$). Dette repræsenterer en 15% reduktion i dødelighed for exemestan. Når der justeres for præ-specificerede prognostiske faktorer (ER status, lymfeknudestatus, tidligere kemoterapi, brug af HRT og brug af bisphosfonater) blev der observeret en statistisk signifikant reduktion i dødelighed på 23% (hazard ratio for samlet overlevelse på 0,77; Wald chi square test: $p = 0,0069$) for exemestan sammenlignet med tamoxifen.

De vigtigste effektresultater efter 52 måneder, for alle patienter (intention to treat population) og østrogen receptor positive patienter

Endpoint	Exemestan	Tamoxifen	Hazard Ratio	p-værdi*
Population	Hændelser /N (%)	Hændelser /N (%)	(95% CI)	
Sygdomsfri overlevelse (DFS)^a				
Alle 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 brystkræft				
Alle 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
Brystkræftfri overlevelse^b				
Alle 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
Fjernrecidivfri overlevelse^c				
Alle 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
Samlet overlevelse^d				
Alle 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 = østrogen receptor positive patienter;

^a Sygdomsfri overlevelse (DFS) er defineret som den første forekomst af lokal eller fjern recidiv, kontralateral brystkræft, eller død, af enhver årsag;

^b Brystkræftfri overlevelse er defineret som den første forekomst af lokal eller fjern recidiv, kontralateral brystkræft, eller død pga. brystkræft;

^c Fjernrecidivfri overlevelse er defineret som den første forekomst af fjern recidiv, eller død pga. brystkræft;

^d Samlet overlevelse er defineret som død, af enhver årsag;

I den opfølgende analyse på sub-gruppen af patienter med østrogen receptor-positiv eller ukendt status, var den ukorrigerede samlede overlevelse hazard ratio 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$). Dette repræsenterer en klinisk og statistisk signifikant reduktion af risiko for at dø på 17 %.

Resultater fra IES knogle-substudie viser, at kvinder, behandlet 2-3 år med tamoxifen og derefter behandlet med Aromasin, får en moderat reduktion i knoglemineraltætheden. Efter 30 måneders behandling blev den behandlingsrelaterede frakturhyppighed i det samlede studie fundet højere hos patienter behandlet med Aromasin sammenlignet med patienter behandlet med tamoxifen (henholdsvis 4,5 % og 3,3 %), $p = 0.038$).

Resultater fra IES endometrie sub-studiet viser, at der efter 2 års behandling var en median reduktion i endometriets tykkelse på 33% hos patienter, behandlet med Aromasin

sammenlignet med en ikke tydelige forskel hos patienter behandlet med tamoxifen. Endometriets tykkelse, ved start af behandlingen, normaliseredes (<5 mm) hos 54% af patienterne behandlet med Aromasin.

IES opfølgning efter 87 måneder

Efter en median behandlingsvarighed på omkring 30 måneder og en median opfølgning på omkring 87 måneder bekræftede resultaterne, at sekventiel behandling med exemestan efter 2-3 års adjuverende behandling med tamoxifen var forbundet med klinisk og statistisk signifikant forbedring af DFS, sammenlignet med fortsat tamoxifen behandling. Resultaterne viste, at exemestan signifikant reducerede risikoen for brystkræft recidiv med 16% sammenlignet med tamoxifen (hazard ratio 0,84; $p = 0,002$) i den observerede studieperiode.

Den gavnlige effekt ved exemestan sammenlignet med tamoxifen i relation til DFS var uafhængig af lymfeknudestatus, tidligere kemoterapi eller hormonbehandling. I nogle få undergrupper med begrænset patientantal kunne statistisk signifikans ikke påvises. Disse viste en tendens til fordel for exemestan hos patienter med mere end 9 positive lymfeknuder eller tidligere kemoterapi CMF. Hos patienter med ukendt lymfeknudestatus, anden tidligere kemoterapi såvel som anden ukendt/manglende status på tidligere hormonbehandling sås en ikke statistisk signifikant tendens til fordel for tamoxifen.

Desuden forlængede exemestan også brystkræft-fri overlevelse (hazard ratio 0,82; $p = 0,00263$), og fjernrecidivfri overlevelse (hazard ratio 0,85; $p = 0,02425$)

Exemestan reducerede også risikoen for kontralateral brystkræft, selvom virkningen ikke længere var statistisk signifikant i den observerede studieperiode (hazard ratio 0,74, $p = 0,12983$). I hele studiepopulationen blev der observeret en tendens til forbedret samlet overlevelse i exemestan-gruppen (373 døde) sammenlignet med tamoxifen-gruppen (420 døde) med hazard ratio 0,89 (log-rank test: $p = 0,08972$). Dette repræsenterede en 11 % reduktion i risiko for død til fordel for exemestan. Når der justeres for præ-specificerede prognostiske faktorer (f.eks. ER status, lymfeknudestatus, tidligere kemoterapi, brug af HRT og brug af biphosphonater), blev der observeret en statistisk signifikant reduktion i risikoen for død på 18% (hazard ratio for overlevelse 0,82; Wald chi square test: $p = 0,0082$) for exemestane sammenlignet med tamoxifen i den samlede studiepopulation.

I den opfølgende analyse på gruppen af patienter med østrogen receptor-positiv eller ukendt status, var den ukorrigerede samlede overlevelse hazard ratio 0,86 (log-rank test: $P = 0,04262$), dette repræsenterer en klinisk og statistisk signifikant reduktion af risiko for død på 14 %.

Resultaterne fra et knogle-substudie viser, at behandling med exemestan i 2-3 år efter 2-3 års tamoxifen-behandling, øgede knogletabet under behandlingen (gennemsnitlig %-vis ændring i BMD fra baseline ved 36 måneder: -3,37 [ryg], -2,96 [total hofte] for exemestan og -1,29 [ryg], -2,02 [total hofte] for tamoxifen). Ved afslutningen af opfølgningsperioden efter 24 måneder var der dog kun minimal forskel i ændringen i BMD fra baseline i begge behandlingsgrupper, men patienterne i tamoxifen-gruppen havde dog lidt større final reduktion i BMD alle steder (gennemsnitlig %-vis ændring i BMD fra baseline ved 24 måneder efter behandling -2,17 [ryg], -3,06 [total hofte] for exemestan og -3,44 [ryg], -4,15 [total hofte] for tamoxifen).

Antallet af frakturer der blev rapporteret under behandlingsperioden og under opfølgningsperioden var signifikant højere i exemestan-gruppen end i tamoxifen-gruppen (169 [7,3 %] versus 122 [5,2 %]; $p = 0,004$), men der var ingen forskel mellem grupperne i antallet af frakturer rapporteret som osteoporotiske.

Afsluttende IES-opfølgning efter 119 måneder

Efter en median behandlingsvarighed på ca. 30 måneder og en median opfølgning på ca. 119 måneder viste resultaterne, at sekventiel behandling med exemestan efter 2-3 års adjuverende behandling med tamoxifen var forbundet med klinisk og statistisk signifikant forbedring af DFS, sammenlignet med fortsat tamoxifen behandling. Resultaterne viste, at exemestan reducerede risikoen for brystkræft recidiv med 14 % sammenlignet med tamoxifen (hazard ratio 0,86, $p = 0,00393$) i den observerede studieperiode. Den gavnlige effekt ved exemestan sammenlignet med tamoxifen i relation til DFS var uafhængig af lymfeknudestatus og tidligere kemoterapi.

Exemestan forlængede også signifikant brystkræftfri overlevelse (hazard ratio 0,83, $p < 0,00152$), og fjernrecidivfri overlevelse (hazard ratio 0,86, $p = 0,02213$). Exemestan reducerede også risikoen for kontralateral brystkræft, men virkningen var ikke længere statistisk signifikant (hazard ratio 0,75, $p = 0,10707$).

I hele studiepopulationen var den samlede overlevelse ikke statistisk forskellig mellem de to grupper med 467 dødsfald (19,9 %) i exemestan-gruppen og 510 dødsfald (21,5 %) i tamoxifen-gruppen (hazard ratio 0,91, $p = 0,15737$, ikke korigeret for multipeltesting). I undergruppen af patienter med østrogen receptor-positiv eller ukendt status var den ukorrigerede hazard ratio for samlet overlevelse 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$), i exemestan-gruppen i forhold til tamoxifen-gruppen.

Når der justeres for præ-specificerede prognostiske faktorer (f.eks. ER status, lymfeknudestatus, tidligere kemoterapi, brug af HRT og brug af bisphosphonater), blev der observeret en statistisk signifikant reduktion i risiko for død på 14 % (hazard ratio for overlevelse 0,86; Wald chi square test: $p = 0,0257$) for exemestan sammenlignet med tamoxifen i den samlede studiepopulation.

Der blev observeret en lavere forekomst af anden (ikke-bryst) primærkræft hos patienter behandlet med exemestan sammenlignet med patienter udelukkende behandlet med tamoxifen (9,9 % versus 12,4 %).

I hovedforsøget, som havde en median opfølgning for alle deltagere på 119 måneder (0 - 163,94) og en median behandlingsvarighed for exemestan på 30 måneder (0-40,41), blev der rapporteret forekomst af knoglefrakturer hos 169 (7,3 %) patienter i exemestan-gruppen sammenlignet med 122 (5,2 %) patienter i tamoxifen-gruppen ($p = 0,004$).

Effektresultater fra IES hos postmenopausale kvinder med tidlig brystkræft (ITT)

	Antal hændelser		Hazard ratio	p-værdi
	Exemestan	Tamoxifen	Hazard ratio	
Median behandling på 30 måneder og median opfølgning på 34,5 måneder				
Sygdomsfri overlevelse ^a	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58-0,82)	0,00003
Brystkræftfri overlevelse ^b	171	262	0,65 (95 % CI: 0,54-0,79)	<0,00001

Effektresultater fra IES hos postmenopausale kvinder med tidlig brystkræft (ITT)

	Antal hændelser		Hazard ratio	
	Exemestan	Tamoxifen	Hazard ratio	p-værdi
Kontralateral brystkræft	8	25	0,32 (95 % CI: 0,15-0,72)	0,00340
Fjernrecidivfri overlevelse ^c	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56-0,86)	0,00083
Samlet overlevelse ^d	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67-1,10)	0,22962
Median behandling på 30 måneder og median opfølgning på 52 måneder				
Sygdomsfri overlevelse ^a	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67-0,88)	0,00015
Brystkræftfri overlevelse ^b	289	373	0,76 (95 % CI: 0,65-0,89)	0,00041
Kontralateral brystkræft	20	35	0,57 (95 % CI: 0,33-0,99)	0,04158
Fjernrecidivfri overlevelse ^c	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70-0,98)	0,02621
Samlet overlevelse ^d	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71-1,02)	0,07362
Median behandling på 30 måneder og median opfølgning på 87 måneder				
Sygdomsfri overlevelse ^a	552	641	0,84 (95 % CI: 0,75-0,94)	0,002
Brystkræftfri overlevelse ^b	434	513	0,82 (95 % CI: 0,72-0,94)	0,00263
Kontralateral brystkræft	43	58	0,74 (95 % CI: 0,50-1,10)	0,12983
Fjernrecidivfri overlevelse ^c	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74-0,98)	0,02425
Samlet overlevelse ^d	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77-1,02)	0,08972
Median behandling på 30 måneder og median opfølgning på 119 måneder				
Sygdomsfri overlevelse ^a	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77-0,95)	0,00393
Brystkræftfri overlevelse ^b	517	608	0,83 (95 % CI: 0,74-0,93)	0,00152
Kontralateral brystkræft	57	75	0,75 (95 % CI: 0,53-1,06)	0,10707
Fjernrecidivfri overlevelse ^c	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75-0,98)	0,02213
Samlet overlevelse ^d	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = konfidensinterval, IES = Intergroup Exemestane Study, ITT = Intention-to-treat

a. Sygdomsfri overlevelse er defineret som den første forekomst af lokal eller fjern recidiv, kontralateral brystkræft eller død af enhver årsag.

b. Brystkræftfri overlevelse er defineret som den første forekomst af lokal eller fjern recidiv, kontralateral brystkræft eller død pga. brystkræft.

c. Fjernrecidivfri overlevelse er defineret som den første forekomst af fjern recidiv eller død pga. brystkræft.

d. Samlet overlevelse er defineret som forekomst af død af enhver årsag.

Behandling af avanceret brystkræft

Et randomiseret, kontrolleret, klinisk studie med Aromasin ved daglige doser på 25 mg viser statistisk signifikant forlængelse af overlevelse, tid til progression (TTP), tid til

behandlingssvigt (TTF) sammenlignet med standard hormonbehandling med megestrolacetat hos postmenopausale patienter med avanceret brystkræft, som er progredieret efter eller under behandling med tamoxifen enten som adjuverende behandling eller som førstevalgsbehandling for avanceret sygdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Exemestan absorberes hurtigt efter oral administration af Aromasin tabletter og andelen af dosis, der absorberes fra mave-tarmkanalen, er høj. Den absolutte biotilgængelighed hos mennesker er ukendt, selvom det forventes, at den er begrænset af en udstrakt first pass effekt. En lignende effekt hos rotter og hunde resulterede i en absolut biotilgængelighed på 5%. Efter en enkeltdosis på 25 mg opnås et maksimalt plasmaniveau på 18 nanogram/ml efter 2 timer. Samtidig fødeindtagelse øger biotilgængeligheden med 40%.

Fordeling

Fordelingsvolumen for exemestan (ikke korrigeret for den orale biotilgængelighed) er ca. 20.000 l. Kinetikken er lineær, og den terminale eliminations halveringstid er 24 timer. Plasmaproteinbindingen er 90% og uafhængig af koncentrationen. Exemestan og dets metabolitter bindes ikke til de røde blodlegemer. Exemestan akkumuleres ikke på uventet måde efter gentagen indgift.

Elimination

Exemestan metaboliseres ved oxidation af methylen-delen i 6. position af CYP3A4 isoenzym og/eller reduktion af 17-ketogruppen af aldoketoreduktase fulgt af konjugation. Exemestans clearance er ca. 500 l/t, ikke korrigeret for oral biotilgængelighed. Metabolitterne er inaktive eller også er aromatasehæmningen mindre end for den oprindelige substans. Mængden af uomdannet stof udskilt via urinen er 1% af dosis. Der udskilles lige store mængder (40%) af ¹⁴C-mærket exemestan via urin og fæces inden for en uge.

Særlige patientgrupper

Alder

Der er ikke fundet signifikant korrelation mellem systemisk eksponering for Aromasin og alder.

Nedsat nyrefunktion

Den systemiske eksponering af exemestan er 2 gange større hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min) sammenlignet med raske frivillige. Set i lyset af exemestans sikkerhedsprofil regnes dosisjustering ikke for at være nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Eksponeringen af exemestan er 2-3 gange større hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige. Set i lyset af exemestans sikkerhedsprofil regnes dosisjustering ikke for at være nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske studier

Fundene i de toksikologiske studier med gentagne doser hos rotter og hunde er generelt tilskrevet exemestans farmakologiske aktivitet, såsom virkninger på de reproduktive og tilhørende organer. Der blev kun observeret andre toksiske virkninger (på lever, nyre eller centralnervesystem) ved eksponeringer, der var betydeligt større end den maksimale humane eksponering. Dette tyder på ubetydelig relevans ved klinisk anvendelse.

Mutagenicitet

Exemestan var ikke genotoksisk i bakterier (Ames test), i V79 kinesiske hamsterceller, i rottehepatocytter eller i muse micronucleus assay. Selvom exemestan var klastogent i lymfocytter *in vitro*, var det ikke klastogent i 2 *in vivo* studier.

Reproduktionstoksikologi

Aromasin var embryotoksisk hos rotter og kaniner ved systemiske eksponeringsniveauer svarende til niveauet hos mennesker, ved en dosis på 25 mg/dag. Der var ingen tegn på teratogenicitet.

Carcinogenicitet

Der er ikke set behandlingsrelaterede tumorer i et 2-årigt carcinogenicitetsstudie hos hunrotter. Et studie med hanrotter blev afbrudt efter 92 uger på grund af tidlig død forårsaget af kronisk nefropati. I et 2-årigt carcinogenicitetsstudie hos mus ses en stigning i forekomsten af leverneoplasmer, hos begge køn, ved mellem- og højdosis (150 og 450 mg/kg/dag). Hvilket antages at være relateret til induktionen af mikrosomale leverenzymmer. En effekt set hos mus, men ikke i kliniske studier. En stigning i forekomsten af renal tubulær adenom ses hos hanrotter, ved høje doser (450 mg/kg/dag). Denne ændring antages at være arts- og kønsspecifik og opstår ved en dosis, der udgør 63 gange større eksponering, end den eksponering der er ved den humane terapeutiske dosis. Ingen af disse observationer antages at være klinisk relevante hos patienter i behandling med exemestan.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Silica, kolloid
Crospovidon
Hypromellose
Magnesiumstearat
Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumstivelsesglycolat (type A)
Polysorbat

Sukkerovertræk

Hypromellose
Polyvinylalkohol
Simeticon

Macrogol
Saccharose
Magnesiumcarbonat, let
Titandioxid (E171)
Methylparahydroxybenzoat (E218)
Cetylestervoks
Talcum
Carnaubavoks

Trykkeblæk

Ethanol
Shellak
Jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakning (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC)

Pakningsstørrelser: 15, 20, 30, 90, 100 og 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

30970

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

14. oktober 1999

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

8. maj 2023