

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exemestane Accord 25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg eksemestaania. Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: mannitoli 90,40 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohokuvio 'E25' ja toisella puolella ei mitään merkintää.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Exemestane Accord on tarkoitettu estrogeenireseptoriposiitivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisille naisille, joita on ensin hoidettu tamoksifeenilla 2–3 vuoden ajan.

Exemestane Accord on tarkoitettu pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon potilaille, jotka ovat luonnollisessa tai indusoidussa postmenopausaalisessa vaiheessa ja joilla syöpä on edennyt antiestrogeenihoidon jälkeen. Tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden estrogeenireseptoristatus on negatiivinen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Exemestane Accordin suositusannos on yksi 25 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa mieluiten aterian jälkeen.

Varhaisvaiheen rintasyövässä Exemestane Accord -hoitoa tulee jatkaa, kunnes sekventiaalisen liitännäishoidon (tamoksifeeni ja eksemestaani) kokonaiskesto on 5 vuotta. Hoito lopetetaan aiemmin, jos potilaalla ilmenee kasvainrelapsi.

Pitkälle edenneessä rintasyövässä Exemestane Accord -hoitoa tulee jatkaa, kunnes taudin eteneminen on ilmeistä.

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

#### Pediatriset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ei suositella.

### 4.3 Vasta-aiheet

Exemestane Accord -tabletteja ei saa antaa potilaille, jotka ovat tunnetusti yliherkkiä sen vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle (lueteltu kohdassa 6.1). Sitä ei saa myöskään käyttää premenopausaalisilla, raskaana olevilla eikä imettävillä naisilla.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eksemestaania ei saa antaa premenopausaalisille potilaille. Siksi postmenopausaalinen status on varmistettava aina, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista mittaamalla LH-, FSH- ja estradiolipitoisuudet.

Varovaisuutta on noudatettava eksemestaenin käytössä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Eksemestaani on estrogeenitasoja voimakkaasti alentava lääkevalmiste. Sen käytön jälkeen on todettu luun mineraalitiheyden pienenemistä ja luunmurtumien lisääntymistä (ks. kohta 5.1). Jos potilaalla on luukato tai sen riski, luun kunto lähtötilanteessa on arvioitava Exemestane Accord -liitännäishoitoa aloitettaessa. Pitkälle edenneessä rintasyövässä potilaiden luun mineraalitiheys on mitattava tapauskohtaisesti. Vaikka saatavilla ei olekaan riittävästi tietoja vaikutuksista, joita eksemestaani aiheuttaman luuntiheyden pienenemiseen annettavalla hoidolla on, Exemestane Accord -tabletteja saavia potilaita on seurattava tarkoin ja luukadon hoito tai estohoito aloitettava riskipotilailla.

Ennen aromataasiestäjähoidon aloittamista on harkittava rutiinimaista 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden tarkistamista, koska vaikean puutostilan esiintyminen on hyvin yleistä varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla. D-vitamiinipuutoksesta kärsivien potilaiden on saatava D-vitamiinilisää.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*In vitro* -näytön perusteella valmiste metaboloituu sytokromi P450 CYP3A4 -entsyymin ja aldoketoreduktaasien (ks. kohta 5.2) kautta eikä estä tärkeimpiä CYP-isoentsyymejä. Kliinisessä farmakokineettisessä tutkimuksessa CYP3A4:n spesifinen esto ketokonatsolilla ei vaikuttanut merkittävästi eksemestaani farmakokinetiikkaan.

Kun yhteisvaikutustutkimuksessa annettiin CYP450:tä potentisti indusoivaa rifampisiinia 600 mg vuorokaudessa ja 25 mg:n kerta-annos eksemestaania, eksemestaani AUC-arvo pieneni 54 % ja  $C_{max}$  41 %. Koska tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole arvioitu, on mahdollista, että samanaikaisesti annetut CYP3A4:ää tunnetusti indusoivat lääkkeet, kuten rifampisiini, antikonvulsiviset lääkeaineet (esim. fenytoiini ja karbamatsepiini) ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät kasvirohdosvalmisteet, heikentävät eksemestaani tehoa.

Varovaisuutta on noudatettava käytössä yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta ja joiden terapeuttinen ikkuna on pieni. Eksemestaani ja muiden syöpälääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä kokemusta.

Eksemestaania ei saa antaa yhdessä estrogeenia sisältävien lääkkeiden kanssa, koska ne kumoaisivat sen farmakologisen vaikutuksen.

### 4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

## Raskaus

Raskaudenaikaisista eksemestaani-alkutuksista ei ole saatavana kliinisiä tutkimustietoja. Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi eksemestaania ei saa antaa raskaana oleville naisille.

## Imetys

Eksemestaanin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Eksemestaania ei saa antaa imettäville naisille.

## Perimenopausaaliset naiset tai naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Lääkärin on keskusteltava riittävän raskaudenehkäisyn välttämättömyydestä sellaisten naisten kanssa, jotka voivat tulla raskaaksi, mukaan lukien naiset, jotka ovat perimenopausaalisia tai joiden postmenopausaalinen vaihe on äskettäin alkanut, kunnes heidän postmenopausaalinen statuksensa on täysin varmistettu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Eksemestaanilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Eksemestaanin käytön yhteydessä on raportoitu tokkuraisuutta, uneliaisuutta, voimattomuutta ja huimausta. Potilasta on varoitettava, että tällaiset oireet voivat ilmetessään heikentää koneiden käyttämisessä ja ajoneuvon kuljettamisessa tarvittavaa fyysistä ja/tai henkistä suorituskykyä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Eksemestaani oli yleensä hyvin siedetty kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, jotka tehtiin eksemestaanin vakioannoksella 25 mg/vrk: haittavaikutukset olivat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,4 % varhaisvaiheen rintasyöpäpotilaista, jotka saivat eksemestaani-liitännäishoitoa ensin annetun tamoksifeeni-liitännäishoidon jälkeen. Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat kuumat aallot (22 %), nivelkipu (18 %) ja väsymys (16 %).

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 2,8 % kaikista niistä potilaista, joiden rintasyöpä oli pitkälle edennyt. Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat kuumat aallot (14 %) ja pahoinvointi (12 %).

Useimmat haittavaikutukset johtuvat estrogeeni- ja androgeeni-vaikutusten normaaleista farmakologisista seurauksista (esim. kuumat aallot).

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiin tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja ilmaantuvuuden mukaan.

Ilmaantuvuuksien määritelmät ovat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### ***Veri ja imukudos:***

*Hyvin yleinen*

Leukopenia<sup>(\*\*)</sup>

*Yleinen*

Trombosytopenia<sup>(\*\*)</sup>

*Tuntematon*

Lymfosyyttimäärän väheneminen<sup>(\*\*)</sup>

### ***Immuunijärjestelmä***

*Melko harvinainen*

Yliherkkyys

**Aineenvaihdunta ja ravitseminen:**

*Yleinen* Anoreksia

**Psyykkiset häiriöt:**

*Hyvin yleinen* Masennus, unettomuus

**Hermosto:**

*Hyvin yleinen* Päänsärky, heitehuimaus

*Yleinen* Rannekanavaoireyhtymä, parestesia

*Harvinainen* Uneliaisuus

**Verisuonisto:**

*Hyvin yleinen* Kuumat aallot

**Ruoansulatuselimistö:**

*Hyvin yleinen* Vatsakipu, pahoinvointi

*Yleinen* Oksentelu, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriö

**Maksa ja sappi**

*Hyvin yleinen* Maksaentsyymien määrän suureneminen, veren bilirubiinin määrän suureneminen, veren alkalisen fosfataasin suureneminen

*Harvinainen* Hepatiitti<sup>(†)</sup>, kolestaattinen hepatiitti<sup>(†)</sup>

**Iho ja ihonalainen kudokset:**

*Hyvin yleinen* Hikoilun lisääntyminen

*Yleinen* Hiustenlähtö, ihottuma, urtikaria, kutina

*Harvinainen* Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi<sup>(†)</sup>

**Luusto, lihakset ja sidekudos:**

*Hyvin yleinen* Nivelkipu ja tuki- ja liikuntaelinkivut<sup>(\*)</sup>

*Yleinen* Luukato, luumurtuma

**Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:**

*Hyvin yleinen* Kipu, uupumus

*Yleinen* Ääreisturvotus, astenia

(\*) Sisältää: nivelkipu ja harvemmin raajakipu, nivelrikko, selkäkipu, artriitti, lihaskipu ja niveljäykkyys.

(\*\*) Pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaneilla on ilmoitettu trombositopeniaa ja leukopeniaa harvoin. Ajoittaista lymfosyyttimäärän vähenemistä on havaittu noin 20 %:lla eksemestaania saaneista potilaista, erityisesti niillä, joilla oli jo ennestään lymfosytopenia. Näiden potilaiden keskimääräiset lymfosyyttiarvot eivät kuitenkaan muuttuneet merkittävästi ajan myötä eikä vastaavaa lisäystä virusinfektioiden määrässä havaittu. Tällaisia vaikutuksia ei ole havaittu potilailla varhaisvaiheen rintasyövän hoitotutkimuksissa.

(†) Ilmaantuvuus laskettu 3/X-säännöllä.

Alla olevassa taulukossa on esitetty syy-yhteydestä riippumatta ne ennalta määritellyt haittatapahtumat ja sairaudet, joita tutkimushoitoa saaneet potilaat ilmoittivat tutkimuksen aikana ja vielä tutkimushoidon päättymistä seuranneen 30 päivän seurannan aikana varhaisvaiheen rintasyövän hoitotutkimuksessa (IES, Intergroup Exemestane Study).

<b>Haittatapahtumat ja sairaudet</b>	<b>Eksemestaani (n = 2249)</b>	<b>Tamoksifeeni (n = 2279)</b>
Kuumat aallot	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Uupumus	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Päänsärky	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Unettomuus	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Hikoilun lisääntyminen	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologiset haitat	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Heitehuimaus	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Pahoinvointi	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Luukato	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Verenvuoto emättimestä	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Muu primaarisyöpä	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Oksentelu	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Näkökyvyn häiriö	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolia	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporoottinen murtuma	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Sydäninfarkti	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

IES-tutkimuksessa iskeemisiä sydäntapahtumia esiintyi eksemestaaniyryhmässä 4,5 %:lla ja tamoksifeeniyryhmässä 4,2 %:lla. Yhdenkään yksittäisen sydän- ja verisuonitapahtuman suhteen ei huomattu mitään merkitseviä eroja, ei myöskään kohonneen verenpaineen (9,9 % vs 8,4 %), sydäninfarktin (0,6 % vs 0,2 %) tai sydämen vajaatoiminnan (1,1 % vs 0,7 %) suhteen.

IES-tutkimuksessa eksemestaaniin liittyi suurempi hyperkolesterolemian esiintymistiheys kuin tamoksifeeniin (3,7 % vs 2,1 %).

Erillisessä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa mukana olleilla postmenopausaalisilla naisilla oli matalan riskin varhaisvaiheen rintasyöpä, 73 sai eksemestaania ja 73 lumelääkettä 24 kuukauden ajan. Plasman HDL-kolesterolipitoisuus pieneni eksemestaaniyryhmässä keskimäärin 79 % kun taas lumelääkeryhmässä se suureni 1 %. Lisäksi apolipoproteiini A1 pieneni eksemestaaniyryhmässä 5-6 % ja lumelääkeryhmässä 0-2 %. Vaikutus muihin analysoituihin lipidiparametreihin (kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, triglyseridit, apolipoproteiini B ja lipoproteiini A) oli hyvin samankaltainen näissä kahdessa hoitoryhmässä. Näiden tulosten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

IES-tutkimuksessa mahahaavaa todettiin hieman enemmän eksemestaaniyryhmässä kuin tamoksifeeniyryhmässä (0,7 % vs < 0,1 %). Suurin osa eksemestaaniopotilaista, joilla oli mahahaava, sai samanaikaista hoitoa tulehduskipulääkkeillä ja/tai heillä oli ollut mahahaava aiemminkin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa eksemestaania on annettu enintään 800 mg kerta-annoksena vapaaehtoisille terveille naisille ja enintään 600 mg/vrk postmenopausaalisille naisille, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Molemmat annostukset olivat hyvin siedettyjä. Eksemestaania mahdollisesti hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa kerta-annosta ei tunneta. Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuolleisuutta sen jälkeen, kun rotille annettiin suun kautta 2000 ja koirille 4000 kertaa suurempia kerta-annoksia kuin mitä ihmiselle suositellaan mg/m<sup>2</sup>:n perusteella. Yliannostukseen ei ole spesifistä antidootia, vaan hoito on oireenmukaista. Potilaalle tulee antaa yleistä tukihoidoa, johon kuuluu peruselintoimintojen tiivis seuranta ja potilaan jatkuva tarkkailu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: steroidaalinen aromataasinestäjä, antineoplastinen aine, ATC-koodi: L02BG06

#### Vaikutusmekanismi

Eksemestaani on irreversiibeli steroidaalinen aromataasinestäjä, joka on rakenteellisesti sukua aromataasin luonnolliselle substraatille, androsteenidionille. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeenejä muodostuu lähinnä siten, että androgeenit konvertoituvat aromataasientsyymien avulla estrogeeneiksi perifeerisissä kudoksissa. Estrogeenien deprivatio aromataasin eston kautta on hormonista riippuvaisen rintasyövän tehokas ja selektiivinen hoito postmenopausaalisille naisille. Suun kautta annettu eksemestaani pienensi merkittävästi seerumin estrogeenipitoisuutta postmenopausaalisilla naisilla jo 5 mg:n annoksesta lähtien. Maksimaalinen suppressio (> 90 %) saavutettiin, kun annos oli 10-25 mg. Niillä postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla, jotka saivat 25 mg eksemestaania vuorokaudessa, koko elimistön aromatisaatio väheni 98 %.

Eksemestaanilla ei ole progestogeenistä eikä estrogeenistä vaikutusta. Vähäistä androgeenistä vaikutusta, joka luultavasti johtuu 17-hydrojohdoksesta, on havaittu lähinnä suurilla annoksilla. Tutkimuksissa, joissa eksemestaania annettiin useita kertoja vuorokaudessa, eksemestaanilla ei todettu mitattavissa olevaa vaikutusta lisämunaiskuoren kortisoli- ja aldosteronisynteesiin ennen ACTH rasisuskoetta eikä sen jälkeen. Tämä osoittaa, että eksemestaani on selektiivinen muiden steroidien muodostumiseen osallistuvien entsyymien suhteen.

Glukokortikoidi- tai mineralokortikoidikorvaushoitoa ei siis tarvita. Annoksesta riippumatonta seerumin LH- ja FSH-tasojen lievää kohoamista on havaittu myös pienillä annoksilla. Tämä vaikutus on kuitenkin odotetunlainen tässä lääkeaineryhmässä ja johtuu luultavasti aivolisäkkeen tasolla tapahtuvasta palautteesta, kun aivolisäkkeen gonadotropiinieritystä myös postmenopausaalisessa vaiheessa stimuloivien estrogeenien pitoisuus pienenee.

#### Klininen teho ja turvallisuus

##### Varhaisvaiheen rintasyövän liittäishoito

Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (IES), johon osallistui 4 724 postmenopausaalista potilasta, joiden primaarinen rintasyöpä oli estrogeenireseptoristatuksettaan joko positiivinen tai tuntematon, 2-3 vuoden ajan tamoksifeenilla toteutetun liittäishoidon jälkeen tautivapaina olleet potilaat satunnaistettiin saamaan 3-2 vuotta eksemestaania (25 mg/vrk) tai tamoksifeenia (20 tai 30 mg/vrk), niin että hormonihoidon kokonaiskesto oli 5 vuotta.

## 52-kuukauden (mediaani) IES-seurantatutkimus

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 52 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liittämissähoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2-3 vuoden jälkeen eksemestaaniin, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä 24 % verrattuna tamoksifeeniin (riskisuhde 0,76; p = 0,00015). Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinajaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta kemoterapiasta riippumatta.

Eksemestaani pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä merkittävästi (riskisuhde 0,57; p = 0,04158).

Koko tutkimusjoukossa kokonaiselinajan havaittiin paranevan eksemestaaniyryhmässä (222 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniryhmään (262 kuolemantapausta), riskisuhde 0,85 (log-rank-testi: p = 0,07362), mikä merkitsee kuolemanriskin pienenemistä 15 %:lla eksemestaaniin eduksi. Eksemestaaniin todettiin pienentävän kuolemanriskiä tilastollisesti merkitsevästi 23 % (kokonaiselinajan riskisuhde 0,77; Waldin  $\chi^2$  -testi: p = 0,0069) tamoksifeeniin verrattuna, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi kemoterapia, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu.

## Yhteenveto tärkeimmistä tehoa koskevista tuloksista 52 kuukauden ajalta kaikilla potilailla (intention-to-treat -populaatio) ja estrogeenireseptoriposiivisilla potilailla

Päätetapahtuma Populaatio	Eksemestaani Tapahtumia/n (%)	Tamoksifeeni Tapahtumia/n (%)	Riskisuhde (95 % CI)	p-arvo*
<b>Tautivapaa elinajaa</b>				
Kaikki potilaat	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ potilaat	289/2023 (14,3 %)	370/2021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
<b>Kontralateraalisen rinnan syöpä</b>				
Kaikki potilaat	20/2352 (0,9 %)	35/2372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ potilaat	18/2023 (0,9 %)	33/2021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
<b>Rintasyöpävapaa elinajaa<sup>b</sup></b>				
Kaikki potilaat	289/2352 (12,3 %)	373/2372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ potilaat	232/2023 (11,5 %)	305/2021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
<b>Metastasoinnista vapaa elinajaa<sup>c</sup></b>				
Kaikki potilaat	248/2352 (10,5 %)	297/2372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ potilaat	194/2023 (9,6 %)	242/2021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
<b>Kokonaiselinajaa<sup>d</sup></b>				
Kaikki potilaat	222/2352 (9,4 %)	262/2372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ potilaat	178/2023 (8,8 %)	211/2021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

\* Log-rank-testi: ER+ potilaat = estrogeenireseptoriposiitiiviset potilaat

<sup>a</sup> Tautivapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema

<sup>b</sup> Rintasyöpävapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisen rinnan syöpä tai rintasyöpäkuolema

<sup>c</sup> Metastasoinnista vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa etäpesäkkeenä tai rintasyöpäkuolema

<sup>d</sup> Kokonaiselinaika = mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

Lisäanalyyseissa, johon otettiin mukaan potilaat, joiden **estrogeenireseptoristatus** oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskisuhde oli 0,83 (log-rank-testi:  $p = 0,04250$ ). Tämä tarkoittaa, että kuolemanriski pieneni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 17 %.

Tulokset luustoa koskeneesta IES-aratutkimuksesta osoittavat, että 2-3 vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen eksemestaanihoidetuilla naisilla luun mineraalitiheys pieneni kohtalaisesti. Koko tutkimusta tarkasteltaessa 30 kuukauden hoitajakson aikana ilmennyt luunmurtumien esiintymistiheys oli suurempi eksemestaanihoidetuilla kuin tamoksifeenihoidetuilla (4,5 % vs 3,3 %,  $p = 0,038$ ).

Tulokset kohdun limakalvoa koskeneesta IES-aratutkimuksesta osoittavat, että 2 hoitovuoden jälkeen kohdun limakalvo oheni (mediaani) 33 % eksemestaanihoidetuilla, kun taas tamoksifeenihoidetuilla ei ilmennyt huomattavaa vaihtelua. Tutkimushoidon alussa ilmoitettu kohdun limakalvon paksuntuminen normalisoitui (< 5 mm) 54 %:lla eksemestaanihoidetuista.

#### IES-tutkimuksen 87 kuukauden (mediaani) seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 87 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen eksemestaanihoitoon 2–3 vuoden tamoksifeeni-liittäen isohoidon jälkeen liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Tulokset osoittivat, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä merkitsevästi 16 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitiheysuhde 0,84;  $p=0,002$ ).

Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elinaikaan kaiken kaikkiaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta kemoterapiasta taikka hormonihoidosta riippumatta. Tilastollinen merkitsevyys ei säilynyt muutamassa alaryhmässä, joissa otoskoot olivat pieniä. Näissä oli havaittavissa suuntaus eksemestaaniin eduksi potilailla, joilla oli useampi kuin 9 positiivista imusolmuketta tai jotka olivat aiemmin saaneet CMF- solunsalpaajahoitoa. Potilailla, joiden imusolmukestatus ei ollut tiedossa, aikaisempi solunsalpaajahoito oli jokin muu, ja aikaisempi hormonihoidon status ei ollut tiedossa tai se puuttui, havaittiin suuntaus tamoksifeeniin eduksi, mikä ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Lisäksi eksemestaani pidensi merkitsevästi rintasyövästä vapaata elinaikaa (riskitiheysuhde 0,82,  $p = 0,00263$ ) ja metastasoinnista vapaata elinaikaa (riskitiheysuhde 0,85,  $p = 0,02425$ ).

Eksemestaani vähensi myös kontralateraalisen rintasyövän riskiä, vaikka vaikutus ei enää ollutkaan tilastollisesti merkitsevä havainnoidun tutkimusjakson aikana (riskitiheysuhde 0,74,  $p = 0,12983$ ).

Koko tutkimusväestössä havaittiin parantuneen eloonjäännin suuntaus kaiken kaikkiaan eksemestaaniin eduksi (373 kuolemantapausta) verrattuna tamoksifeeniin (420 kuolemantapausta) jolloin riskitiheysuhde oli 0,89 (log rank -testi:  $p = 0,08972$ ), mikä tarkoittaa sitä, että kuolemanriski väheni eksemestaaniinryhmässä 11 %. Kun ennalta määritetyt ennustetekijät otettiin huomioon (esim. estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi kemoterapia, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö), todettiin kuolemanriskin tilastollisesti merkitsevä 18 % alenema (kokonaiselinajan riskitiheysuhde 0,82; Waldin  $\chi^2$ -testi:  $p = 0,0082$ ) eksemestaaniin eduksi verrattuna tamoksifeeniin koko tutkimusväestössä.

Potilaiden alaryhmän analyysissä, jossa potilaiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli 0,86 (log rank -testi:  $p = 0,04262$ ),



mikä tarkoittaa että kuolemanriski väheni sekä kliinisesti että tilastollisesti merkitsevästi 14 %.

Tulokset luustoa koskevasta alatutkimuksesta osoittavat, että 3–2 vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen annettu eksemestaanihoito 2–3 vuoden ajan vähensi luun mineraalitiheyttä hoidon aikana (luun mineraalitiheyden muutoksen prosentuaalinen keskiarvo lähtötilanteesta 36 kuukautta hoidon jälkeen: -3,37 [selkäranka], -2,96 [lonkka] eksemestaanihoidolla ja -1,29 [selkäranka], -2,02 [lonkka] tamoksifeenihoidolla). Hoidon jälkeisten 24 kuukauden kuluttua havaittiin kuitenkin minimaalisia eroavuuksia luun mineraalitiheyksien muutoksissa lähtötilanteesta molemmissa hoitoryhmissä, ja tamoksifeeniryhmässä luun mineraalitiheyksien lopulliset alenemat olivat hieman suurempia kaikissa mittauskohdissa (luun mineraalitiheyden muutoksen prosentuaalinen keskiarvo lähtötilanteesta 24 kuukautta hoidon jälkeen -2,17 [selkäranka], -3,06 [lonkka] eksemestaanihoidolla ja -3,44 [selkäranka], -4,15 [lonkka] tamoksifeenihoidolla).

Kaikki hoidon aikana ja seurannassa raportoidut murtumat olivat lukumäärältään merkitsevästi suurempia eksemestaani ryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään (169 [7,3 %] vs. 122 [5,2 %];  $p = 0,004$ ), mutta osteoporoottisiksi ilmoitettujen murtumien lukumäärässä ei havaittu mitään eroa.

#### IES-tutkimuksen 119 kuukauden viimeinen seuranta

Kun hoito oli kestänyt noin 30 kuukautta (mediaani) ja seuranta noin 119 kuukautta (mediaani), tulokset osoittivat, että sekventiaaliseen liittämissä hoitoon, jossa tamoksifeeni vaihdettiin 2-3 vuoden jälkeen eksemestaaniin, liittyi kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä parannus tautivapaassa elinajassa verrattuna tamoksifeenihoidon jatkamiseen. Analyysi osoitti, että havainnoidun tutkimusjakson aikana eksemestaani pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä 14 % verrattuna tamoksifeeniin (riskitiheyksien suhde 0,86;  $p = 0,00393$ ). Eksemestaaniin edullinen vaikutus tautivapaaseen elin aikaan tamoksifeeniin verrattuna oli ilmeinen imusolmukestatuksesta tai aiemmasta solunsalpaajahoidosta riippumatta.

Eksemestaani lisäsi myös merkitsevästi rintasyöpävapaata elin aikaa (riskitiheyksien suhde 0,83;  $p < 0,00152$ ) ja metastasoinnista vapaata elin aikaa (riskitiheyksien suhde 0,86;  $p = 0,02213$ ). Eksemestaani pienensi myös kontralateraalisen rinnan syöpäriskiä, mutta vaikutus ei enää ollut tilastollisesti merkitsevä (riskitiheyksien suhde 0,75;  $p = 0,10707$ ).

Kokonaiselin aika näiden kahden tutkimusryhmän välillä ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi koko tutkimusjoukossa: eksemestaani ryhmässä ilmeni 467 kuolemaa (19,9 %) ja tamoksifeeniryhmässä 510 kuolemaa (21,5 %) (riskitiheyksien suhde 0,91,  $p = 0,15737$ , vakioimaton monivertailun suhteen). Niillä potilailla, joiden estrogeenireseptoristatus oli positiivinen tai tuntematon, vakioimattoman kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde oli 0,89 (log-rank-testi:  $p = 0,07881$ ) eksemestaani ryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään.

Koko tutkimusjoukossa kuolemanriskin havaittiin pienenevän tilastollisesti merkitsevästi 14 % (kokonaiselinajan riskitiheyksien suhde 0,86; Waldin  $\chi^2$  -testi:  $p = 0,0257$ ) eksemestaani ryhmässä verrattuna tamoksifeeniryhmään, kun ennalta määritetyt ennustetekijät (eli estrogeenireseptoristatus, imusolmukestatus, aiempi solunsalpaajahoido, hormonikorvaushoidon käyttö ja bisfosfonaattien käyttö) oli vakioitu.

Havaintojen mukaan jonkin toisen primaarisen syövän (ei rintasyövän) esiintymistiheys oli pienempi eksemestaanilla hoidetuilla potilailla kuin pelkällä tamoksifeenilla hoidetuilla potilailla (9,9 % vs. 12,4 %).

Päätutkimuksessa, jossa kaikkien osallistujien seuranta kesti (mediaani) 119 (0-163,94) kuukautta ja eksemestaanihoito (mediaani) 30 (0 - 40,41) kuukautta, luunmurtumien esiintymistiheys ilmoitettiin 169:stä (7,3 %) eksemestaani ryhmän potilaasta ja 122:sta (5,2 %) tamoksifeeniryhmän potilaasta ( $p = 0,004$ ).

<b>IES-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli varhais vaihe en rintasyöpä (intention-to-treat)</b>
--

	Tapahtumia/n		Riskitiheyksien suhde	
	Eksemestaani	Tamoksifeeni	Riskitiheyksien suhde	p-arvo
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 34,5 kk:n seuranta (mediaani)</b>				
Tautivapaa elinaika <sup>a</sup>	213	306	0.69 (95 % CI: 0.58-0.82)	0.00003
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	171	262	0.65 (95 % CI: 0.54-0.79)	<0.00001
Kontralateraalisien rinnan syöpä	8	25	0.32 (95 % CI: 0.15-0.72)	0.00340
Metastasoinnista vapaa elinaika <sup>c</sup>	142	204	0.70 (95 % CI: 0.56-0.86)	0.00083
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	116	137	0.86 (95 % CI: 0.67-1.10)	0.22962
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 52 kk:n seuranta (mediaani)</b>				
Tautivapaa elinaikaa	354	453	0.77 (95 % CI: 0.67-0.88)	0.00015
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	289	373	0.76 (95 % CI: 0.65-0.89)	0.00041
Kontralateraalisien rinnan syöpä	20	35	0.57 (95 % CI: 0.33-0.99)	0.04158
Metastasoinnista vapaa elinaika <sup>c</sup>	248	297	0.83 (95 % CI: 0.70-0.98)	0.02621
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	222	262	0.85 (95 % CI: 0.71-1.02)	0.07362
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 87 kk:n seuranta (mediaani)</b>				
Tautivapaa elinaika <sup>a</sup>	552	641	0.84 (95 % CI: 0.75-0.94)	0.002
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	434	513	0.82 (95 % CI: 0.72-0.94)	0.00263
Kontralateraalisien rinnan syöpä	43	58	0.74 (95 % CI: 0.50-1.10)	0.12983
Metastasoinnista vapaa elinaika <sup>c</sup>	353	409	0.85 (95 % CI: 0.74-0.98)	0.02425
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	373	420	0.89 (95 % CI: 0.77-1.02)	0.08972
<b>30 kk:n hoito (mediaani) ja 119 kk:n seuranta (mediaani)</b>				

Tautivapaa elinaika <sup>a</sup>	672	761	0.86 (95 % CI: 0.77-0.95)	0.00393
Rintasyöpävapaa elinaika <sup>b</sup>	517	608	0.83 (95 % CI: 0.74-0.93)	0.00152
Kontralateraalisien rinnan syöpä	57	75	0.75 (95 % CI: 0.53-1.06)	0.10707
Metastasoinnista vapaa elinaika <sup>c</sup>	411	472	0.86 (95 % CI: 0.75-0.98)	0.02213
Kokonaiselinaika <sup>d</sup>	467	510	0.91 (95 % CI: 0.81-1.04)	0.15737

CI, confidence interval = luottamusväli; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT, intention-to-treat = lähtöryhmien mukainen analyysi.

<sup>a</sup>. Tautivapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisien rinnan syöpä tai mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

<sup>b</sup>. Rintasyöpävapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa paikallisesti tai etäpesäkkeenä, kontralateraalisien rinnan syöpä tai rintasyöpäkuolema.

<sup>c</sup>. Metastasoinnista vapaa elinaika = syövän uusiutuminen ensimmäistä kertaa etäpesäkkeenä tai rintasyöpäkuolema.

<sup>d</sup>. Kokonaiselinaika = mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema.

### Pitkälle edenneen rintasyövän hoito

Eräissä vertaisarvioissa satunnaistetussa ja kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että verrattuna megestroliasetaatilla annettuun tavanomaiseen hormonihoitoon 25 mg eksemestaania vuorokaudessa pidensi tilastollisesti merkitsevästi elinaikaa, aikaa, jona tauti ei edennyt, ja hoidon epäonnistumisen toteamishetken kulunutta aikaa pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaneilla postmenopausaalisilla potilailla, jotka olivat saaneet ensin tamoksifeenia joko liittämissä hoitoon tai pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoitona ja joiden sairaus oli edennyt tämän hoidon aikana tai sen jälkeen.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun Exemestane Accord -tabletti annetaan suun kautta, eksemestaani imeytyy nopeasti. Maha-suolikanavasta imeytyvä annosfraktio on suuri. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ihmisellä ei tiedetä, tosin laajan alkureitin metabolian arvellaan rajoittavan sitä. Kun alkureitin metabolia oli samanlainen rotilla ja koirilla, absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 5 %. 25 mg:n kerta-annos tuottaa keskimäärin 18 ng/ml:n enimmäispitoisuuden plasmassa 2 tunnin kuluttua annosta. Samanaikainen ruokailu suurentaa biologista hyötyosuutta 40 %.

### Jakautuminen

Eksemestaaniin jakautumistilavuus, jota ei ole korjattu oraalisen biologisen hyötyosuuden suhteen, on noin 20 000 l. Kinetiikka on lineaarinen, ja eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 24 tuntia. Eksemestaani sitoutuu plasman proteiineihin noin 90-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta. Eksemestaani ja sen metaboliitit eivät sitoudu punasoluihin.

Eksemestaani ei kerry elimistöön odottamattomalla tavalla toistuvassa annostelussa.

### Eliminaatio

Eksemestaani metaboloituu, kun sen metyleeniosa hapettuu asemassa 6 CYP 3A4 -isoentsyymien avulla ja/tai 17-ketoryhmä pelkistyy aldokeetoreduktaasin avulla. Tätä seuraa konjugaatio. Eksemestaaniin puhdistuma on noin 500 l/h, lukua ei ole korjattu oraalisen biologisen hyötyosuuden

suhteen.

Metaboliitit ovat inaktiivisia tai aromataasin esto vähäisempää kuin kanta-aineella. Annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 1 %. <sup>14</sup>C-merkitystä eksemestaanista erittyi viikon kuluessa yhtä suuri määrä (40 %) virtsaan ja ulosteeseen.

### Erityisryhmät

*Ikä:*

Systeemisen eksemestaanialtistuksen ja tutkimushenkilöiden iän välillä ei ole havaittu merkitsevää korrelaatiota.

*Munuaisten vajaatoiminta:*

Systeeminen altistus eksemestaanille oli noin kaksinkertainen potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin.

Eksemestaanin turvallisuusprofiilin ansiosta annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

*Maksan vajaatoiminta:*

Eksemestaanialtistus on 2-3-kertainen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin. Eksemestaanin turvallisuusprofiilin ansiosta annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksisuustutkimukset:

Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla tehdyt löydökset johtuivat yleensä eksemestaanin farmakologisesta aktiivisuudesta, kuten sen vaikutuksista lisääntymiselimiin ja lisäsukupuolirauhasiin. Muita toksisia vaikutuksia (jotka kohdistuivat maksaan, munuaisiin tai keskushermostoon) havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen enimmäisaltistuksen riittävästi, eikä tällaisia vaikutuksia pidetty kovinkaan merkityksellisinä kliinisen käytön kannalta.

Mutageenisuus:

Eksemestaani ei ollut genotoksinen bakteereille (Amesin testi), V79-kiinanhamsterin soluille eikä rotan maksasoluille. Se ei myöskään ollut genotoksinen hiiren mikrotumatestissä. Vaikka eksemestaani oli klastogeeninen lymfosyyteille *in vitro*, se ei ollut klastogeeninen kahdessa *in vivo* -tutkimuksessa.

Lisääntymistoksisuus:

Eksemestaani oli alkiotoksinen rotille ja kaneille, kun systeeminen altistus oli samaa luokkaa kuin ihmisellä vuorokausiannoksella 25 mg. Näyttöä teratogeenisuudesta ei ilmennyt.

Karsinogeenisuus:

Naarasrotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyviä kasvaimia. Urosrotilla tutkimus lopetettiin viikolla 92 kroonisen munuaissairauden aiheuttamien ennen aikaisten kuolemien vuoksi. Hiirillä tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa maksan neoplasmien ilmaantuvuus lisääntyi sekä uroksilla että naarailla, kun annos oli keskisuuri (150 mg/kg/vrk) tai suuri (450 mg/kg/vrk). Tämän löydöksen arvellaan liittyvän maksan mikrosomaalisten entsyymien induktioon, jota havaittiin hiiritutkimuksissa mutta ei kliinisissä tutkimuksissa. Suuren annoksen (450 mg/kg/vrk) todettiin lisäävän myös munuaistiehyiden adenomien ilmaantuvuutta uroshiirillä. Tätä muutosta pidetään laji- ja sukupuolispesifisenä, ja se ilmeni annoksella, jonka tuottama altistus on 63 kertaa suurempi kuin mitä ihmisen hoitoannoksella ilmenee. Yhtäkään näistä havaituista vaikutuksista ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä eksemestaanihoitoa saaville potilaille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Mannitoli  
Mikrokiteinen selluloosa  
Krospovidoni  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Hypromelloosi E5  
Polysorbaatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi 6cp (E 464)  
Makrogoli (400)  
Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Exemestane Accord -tabletit on pakattu valkoisiin läpinäkymättömiin PVC/PVDC/Al-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot: 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 ja 120 tablettia läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 27223

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.07.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.08.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Exemestane Accord 25 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 25 mg exemestan.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Mannitol 90,40 mg

För fullständig förteckning av hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Rund, bikonvex, vit till benvit filmdragerad tablett märkt E25 på den ena sidan och slät på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

#### Vuxna och äldre patienter

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

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

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

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

#### Pediatrisk population

Rekommenderas ej för behandling av barn.

### 4.3 Kontraindikationer

Exemestan är kontraindicerat hos patienter med en känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, hos pre-menopausala kvinnor samt hos gravida eller

ammande kvinnor.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

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

Exemestan är ett potent östrogensänkande medel, och minskad bentäthet (BMD) och ökad frekvens av frakturer har observerats som följd av behandlingen (se avsnitt 5.1). Vid inledning av adjuvant behandling med exemestan ska kvinnor med osteoporos eller med risk för osteoporos genomgå en hälsobedömning av bentätheten enligt nuvarande kliniska riktlinjer och praxis. Hos patienter med framskriden bröstcancer ska en bedömning av bentätheten göras från fall till fall. Även om tillförlitliga data saknas som visar effekten av behandling av minskad bentäthet orsakad av exemestan, bör patienter som behandlas med Exemestan Accord kontrolleras noggrant och behandling eller förebyggande behandling för osteoporos inledas för patienter med förhöjd risk.

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

##### Natrium

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

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

*In vitro*-studier visade att läkemedlet metaboliseras via cytokrom P450 CYP3A4 och aldoketoreduktas (se avsnitt 5.2) och inte hämmar några av de huvudsakliga CYP-isoenzymerna. I en klinisk farmakokinetisk studie visade den specifika hämningen av CYP 3A4 med ketokonazol inga signifikanta effekter på farmakokinetiken av exemestan.

I en interaktionsstudie med rifampicin, en kraftig CYP450-inducerare, med en daglig dos av 600 mg och en engångsdos av exemestan 25 mg, reducerades AUC för exemestan med 54% och C<sub>max</sub> med 41%. Eftersom den kliniska relevansen av denna interaktion inte har utvärderats, kan samtidig administrering av läkemedel som rifampicin, antikonvulsiva medel (t ex fenytoin och karbamazepin) och naturläkemedel innehållande hypericum perforatum (Johannesört), kända för att inducera CYP3A4, minska effekten av exemestan.

Exemestan ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4 och har ett snävt terapeutiskt index. Det finns ingen klinisk erfarenhet av samtidig behandling med exemestan och andra läkemedel mot cancer.

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inga kliniska data där gravida fått behandling med exemestan. Djurstudier har visat toxisk effekt på reproduktionssystemet (se avsnitt 5.3). Därför är exemestan kontraindicerat för gravida kvinnor.

##### Amning

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

##### Kvinnor i perimenopaus eller fertil ålder



Läkaren bör diskutera behovet av adekvat antikonception med kvinnor i fertil ålder, inklusive kvinnor som är i perimenopaus eller nyligen blivit postmenopausala, tills postmenopaus status är konstaterad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

#### 4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

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

<b>Blodet och lymfsystemet:</b>	
Mycket vanliga	Leukopeni (**)
Vanliga	Trombocytopeni (**)
Ingen känd frekvens	Minskning av antalet lymfocyter (**)
<b>Immunsystemet:</b>	
Mindre vanliga	Överkänslighet
<b>Metabolism och nutrition:</b>	
Vanliga	Anorexi
<b>Psykiska störningar:</b>	
Mycket vanliga	Depression, sömnlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
Vanliga	Karpaltunnelsyndrom, parestesi

Sällsynta	Sömnighet
<b>Blodkärl:</b>	
Mycket vanliga	Blodvallningar
<b>Magtarmkanalen:</b>	
Mycket vanliga	Buksmärta, illamående
Vanliga	Kräkningar, förstoppning, diarré, dyspepsi
<b>Lever och gallvägar:</b>	
Mycket vanliga	Ökning av leverenzymen, ökning av bilirubin i blodet, ökning av alkaliskt fosfat i blodet
Sällsynta	Hepatit <sup>(†)</sup> , kolestatisk hepatit <sup>(†)</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>	
Mycket vanliga	Ökad svettning
Vanliga	Håravfall, hudutslag, urtikaria, klåda
Sällsynta	Akut generaliserad exantematös pustulos <sup>(†)</sup>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>	
Mycket vanliga	Led- och muskuloskeletala smärta <sup>(*)</sup>
Vanliga	Osteoporos, frakturer
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</b>	
Mycket vanliga	Smärta, trötthet
Vanliga	Perifert ödem, asteni

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

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

(†) Frekvens beräknad med regeln 3/X.

Tabellen nedan visar frekvensen av i förväg specificerade biverkningar och sjukdomar i studien på tidig bröstcancer, Intergroup Exemestan Study (IES), oberoende av samband, rapporterade hos patienter under behandling i studien och upp till 30 dagar efter avslutad behandling.

Biverkningar samt sjukdomar	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Blodvallningar	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Trötthet	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Huvudvärk	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Sömlöshet	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Ökad svettning	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologiska	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)

Biverkningar samt sjukdomar	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Yrsel	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Illamående	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporos	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Vaginal blödning	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Annan primär cancer	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Kräkningar	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Synstörningar	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolism	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporotisk fraktur	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Hjärtinfarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

I IES-studien var frekvensen ischemiska hjärtbiverkningar 4,5 % och 4,2 % i exemestan- respektive tamoxifenarmen. Ingen signifikant skillnad noterades för enskilda kardiovaskulära biverkningar, inklusive hypertension (9,9 % respektive 8,4 %), hjärtinfarkt (0,6 respektive 0,2 %) och hjärtsvikt (1,1 % respektive 0,7 %).

I IES-studien associerades exemestan med en högre incidens av hyperkolesterolemi jämfört med tamoxifen (3,7 % respektive 2,1 %).

I en annan, dubbel-blind och randomiserad studie, där postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer med låg risk, behandlades med exemestan (N=73) eller placebo (N=73) i 24 månader, var den genomsnittliga reduktionen av plasma-HDL-kolesterol 7-9 % vid behandling med exemestan, jämfört med en ökning med 1 % vid placebo. Det var också en minskning med 5-6 % av apolipoprotein A1 hos exemestangruppen jämfört med 0-2 % för placebo. Effekten på andra analyserade lipidparametrar (total kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, apolipoprotein-B och lipoprotein-a) var likvärdiga för de två behandlingsgrupperna. Den kliniska signifikansen är oklar.

I IES-studien observerades att magsår inträffade i högre grad vid behandling med exemestan jämfört med tamoxifen (0,7 % respektive <0,1 %). Majoriteten av patienterna som behandlades med exemestan och som fick magsår behandlades samtidigt med NSAID och/eller hade gjort det tidigare.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Kliniska prövningar har utförts med exemestan tillfört i upp till 800 mg som engångsdos till friska frivilliga kvinnor eller i upp till 600 mg dagligen till post-menopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. Den engångsdos av exemestan som skulle kunna förorsaka livshotande symptom är inte känd. Hos råttor och hund observerades dödlighet efter orala engångsdoser motsvarande 2000 respektive 4000 gånger den rekommenderade humana dosen baserat på mg/m<sup>2</sup>. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering och behandlingen måste vara symptomatisk. Allmän understödande behandling, inklusive frekvent övervakning av vitala funktioner och noggrann observation av patienten, är indikerad.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Steroid aromatashämmare; antineoplastiskt medel.

ATC-kod: L02BG06

#### Verkningsmekanism

Exemestan är en irreversibel, steroid aromatashämmare, strukturellt besläktad med det naturligt förekommande ämnet androstendion. Hos post-menopausala kvinnor produceras östrogener primärt genom omvandling av androgener till östrogener med hjälp av enzymet aromatas i perifer vävnad. Östrogenminskning via aromatashämning är en effektiv och selektiv behandling av hormonberoende bröstcancer hos post-menopausala kvinnor. Hos postmenopausala kvinnor minskade exemestan peroralt signifikant östrogen-koncentrationen i serum med start från en 5 mg dos och nådde maximal minskning (>90%) med en dos på 10 - 25 mg. Hos postmenopausala bröstcancerpatienter behandlade med en daglig dos på 25 mg, minskade helkropps-aromatiseringen med 98%.

Exemestan har inte någon progestogen eller östrogen aktivitet. En liten androgen aktivitet, troligen beroende på 17-hydro-derivatet, har observerats huvudsakligen vid höga doser. I försök med multipla dagliga doser hade exemestan ingen detekterbar effekt på biosyntesen av kortisol eller aldosteron i binjuren, varken före eller efter ACTH-stimulering. Därigenom demonstrerade exemestan sin selektivitet med avseende på övriga enzymer involverade i steroid-syntesen. Glukokortikoid- eller mineralokortikoid ersättning behövs därför inte. En icke dosberoende lätt ökning av serumnivåer av LH och FSH har observerats även vid låga doser. Denna effekt är emellertid förväntad för denna farmakologiska klass och är troligen resultatet av feedback på hypofysnivå. Detta beror på att reduktion av östrogennivåer stimulerar hypofysutsöndringen av gonadotropiner också hos post-menopausala kvinnor.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Adjuvant behandling av tidig bröstcancer

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

##### IES 52 månaders median uppföljning

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

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

I hela studiepopulationen noterades en tendens till förlängd överlevnad vid behandling med exemestan (222 dödsfall) jämfört med tamoxifen (262 dödsfall), hazard ratio 0,85 (log-rank test:  $p=0,07362$ , motsvarande en 15-procentig reduktion av risken för dödsfall, till exemestans fördel). En statistiskt signifikant 23-procentig minskning av risken för dödsfall (hazard ratio för total överlevnad 0,77; Wald chi square test:  $p=0,0069$ ) observerades för exemestan jämfört med tamoxifen när justering för i förväg specificerade prognosfaktorer hade gjorts (dvs, ER status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater).

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

Endpoint Population	Exemestan Händelser /N (%)	Tamoxifen Händelser /N (%)	Risikkvot (95 % CI)	p-värde *
<b>Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup></b>				
Samtliga patienter	354 /2352 (15,1 %)	453 /2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ patienter	289 /2023 (14,3 %)	370 /2021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
<b>Kontralateral bröstcancer</b>				
Samtliga patienter	20 /2352 (0,9 %)	35 /2372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ patienter	18 /2023 (0,9 %)	33 /2021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
<b>Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup></b>				
Samtliga patienter	289 /2352 (12,3 %)	373 /2372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ patienter	232 /2023 (11,5 %)	305 /2021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
<b>Metastasfri överlevnad <sup>c</sup></b>				
Samtliga patienter	248 /2352 (10,5 %)	297 /2372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ patienter	194 /2023 (9,6 %)	242 /2021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
<b>Total överlevnad <sup>d</sup></b>				
Samtliga patienter	222 /2352 (9,4 %)	262 /2372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ patienter	178 /2023 (8,8 %)	211 /2021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

\* Log-rank test; ER+ patienter = patienter med positiv östrogenreceptorstatus

<sup>a</sup> Sjukdomsfri överlevnad definieras som första förekomst av lokal eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död oavsett orsak.

<sup>b</sup> Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokal eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död i bröstcancer.

<sup>c</sup> Metastasfri överlevnad definieras som första förekomst av distalt recidiv eller död i bröstcancer.

<sup>d</sup> Total överlevnad definieras som död oavsett orsak.

Vid ytterligare analys av undergruppen patienter med **östrogenreceptorpositiv** eller okänd status, var hazard ratio 0,83 (log-rank test: p=0,04250) för den icke säkerställda totala överlevnaden, motsvarande en kliniskt och statistiskt signifikant 17-procentig reduktion av risken för dödsfall.

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

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

Endometrieförtjockning som rapporterats vid behandlingens insättande återgick till den normala (<5

mm) hos 54 % av patienterna som behandlades med exemestan.

#### IES 87 månaders median uppföljning

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en median uppföljningsperiod på cirka 87 månader, visade resultaten att en sekventiell behandling med exemestan efter 2 till 3 års adjuvant tamoxifenbehandling gav en klinisk och statistisk signifikant förbättring av DFS jämfört med kontinuerlig tamoxifenbehandling. Resultaten visade att exemestan under den observerade studieperioden signifikant minskade risken för recidiv av bröstcancer med 16 % jämfört med tamoxifen (hazard ratio 0,84;  $p=0,002$ ).

Totalt var exemestans fördel vad gäller effekt mätt i DFS jämfört med tamoxifen tydlig oavsett nodal status eller tidigare kemoterapi eller hormonbehandling. Statistisk signifikans kvarstod inte i ett fåtal undergrupper med små sampelstorlekar. Dessa visade en tendens till fördel för exemestan hos patienter med fler än 9 positiva noder, eller tidigare kemoterapi med CMF. Hos patienter med okänd nodal status, annan tidigare kemoterapi samt okänd status eller avsaknad av status för tidigare hormonbehandling observerades en icke statistiskt signifikant tendens till fördel för tamoxifen.

Dessutom förlängde exemestan också signifikant bröstcancerfri överlevnad (hazard ratio 0,82,  $p=0,00263$ ) och metastasfri överlevnad (hazard ratio 0,85,  $p=0,02425$ ). Exemestan minskade också risken för kontralateral bröstcancer, även om effekten inte längre var statistiskt signifikant under den här observerade studieperioden (hazard ratio 0,74,  $p=0,12983$ ). I hela studiepopulationen noterades en tendens för förlängd överlevnad vid behandling med exemestan (373 dödsfall) jämfört med tamoxifen (420 dödsfall), hazard ratio 0,89 (log-rank test:  $p=0,08972$ ), motsvarande 11 % minskning av risken för dödsfall till exemestans fördel. Efter justering för i förväg specificerade prognosfaktorer (dvs. ER-status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater), observerades en statistiskt signifikant 18-procentig minskning av risken för dödsfall (hazard ratio för total överlevnad 0,82; Wald chi square test:  $p=0,0082$ ) för exemestan jämfört med tamoxifen i hela studiepopulationen.

Vid ytterligare analys av undergruppen patienter med östrogenreceptorpositiv eller okänd status, var hazard ratio 0,86 (log-rank test:  $p=0,04262$ ) för den icke säkerställda totala överlevnaden, motsvarande en kliniskt och statistiskt signifikant 14 % minskning av risken för dödsfall.

Resultat från en understudie på skelettet indikerar att behandling med exemestan under 2 till 3 år efter 3 till 2 års tamoxifenbehandling ökade benförlust under behandling (genomsnittlig procentuell förändring av BMD från baslinjen vid 36 månader: -3,37 [ryggrad], -2,96 [total höft] för exemestan och -1,29 [ryggrad], -2,02 [total höft] för tamoxifen). I slutet av 24-månadersperioden efter avslutad behandling sågs emellertid minimala skillnader i förändring av BMD från baslinjen för båda behandlingsgrupperna. Tamoxifengruppen hade något större slutliga minskningar av BMD på alla ställen (genomsnittlig procentuell förändring av BMD från baslinjen 24 månader efter behandling - 2,17 [ryggrad], -3,06 [total höft] för exemestan och -3,44 [ryggrad], -4,15 [total höft] för tamoxifen).

De frakturer som rapporterades under behandlingen och under uppföljningen var signifikant högre i exemestangruppen än i tamoxifengruppen (169 [7,3 %] jämfört med 122 [5,2 %];  $p=0,004$ ), men ingen skillnad noterades i antal frakturer rapporterade som osteoporotiska.

#### IES 119 månaders slutlig uppföljning

Efter en mediantid av 30 månaders behandling och en medianuppföljningsperiod på 119 månader visade resultaten att en sekventiell behandling med exemestan efter 2 till 3 års adjuvant tamoxifenbehandling associerades med en kliniskt och statistiskt signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (DFS) jämfört med fortsatt tamoxifenbehandling. Analyser visade att exemestan under den observerade studieperioden minskade risken för recidiv av bröstcancer med 14 % jämfört med tamoxifen (hazard ratio 0,86,  $p=0,00393$ ). Exemestans fördel vad gäller effekt mätt i DFS jämfört med tamoxifen var tydlig oavsett nodal status eller tidigare kemoterapi.

Exemestan gav även signifikant längre bröstcancerfri överlevnad (hazard ratio 0,83,  $p < 0,00152$ ) och metastasfri överlevnad (hazard ratio 0,86,  $p = 0,02213$ ). Exemestan minskade även risken för kontralateral bröstcancer, men den effekten var inte längre statistiskt signifikant (hazard ratio 0,75,  $p = 0,10707$ ).

I hela studiepopulationen fanns ingen statistisk skillnad i totalöverlevnad mellan de två grupperna, där 467 dödsfall (19,9 %) inträffade i exemestangruppen och 510 dödsfall (21,5 %) i tamoxifengruppen (hazard ratio 0,91,  $p = 0,15737$ , ej justerat för multipla test). I undergruppen patienter med östrogenreceptorpositiv eller okänd status var hazard ratio för den icke justerade totalöverlevnaden 0,89 (log-rank test:  $p = 0,07881$ ) i exemestangruppen jämfört med tamoxifengruppen.

I hela studiepopulationen observerades en statistiskt signifikant 14-procentig reduktion av risken för dödsfall (hazard ratio för totalöverlevnad 0,86; Wald chi square test:  $p = 0,0257$ ) för exemestan jämfört med tamoxifen när justering för i förväg specificerade prognosfaktorer hade gjorts (dvs ER-status, nodal status, tidigare kemoterapi, användning av HRT och av bisfosfonater).

En lägre incidens av ytterligare primär cancer (ej bröst-) observerades hos patienter som behandlats med exemestan jämfört med patienter som behandlats med enbart tamoxifen (9,9 % jämfört med 12,4 %).

I huvudstudien, där medianuppföljningen hos samtliga deltagare var 119 månader (0–163,94) och medianvaraktigheten för exemestanbehandlingen var 30 månader (0–40,41), rapporterades incidensen för skelettfrakturer vara 169 patienter (7,3 %) i exemestangruppen jämfört med 122 patienter (5,2 %) i tamoxifengruppen ( $p = 0,004$ ).

Effektresultat från IES hos postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer (intention to treat, ITT)				
	Antal händelser		Hazard Ratio	
	Exemestan	Tamoxifen	Hazard ratio	p-värde
<b>30 månaders medianbehandling och 34,5 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup>	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58–0,82)	0,00003
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	171	262	0,65 (95 % CI: 0,54–0,79)	<0,00001
Kontralateral bröstcancer	8	25	0,32 (95 % CI: 0,15–0,72)	0,00340
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56–0,86)	0,00083
Total överlevnad <sup>d</sup>	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67–1,10)	0,22962
<b>30 månaders medianbehandling och 52 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup>	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67–0,88)	0,00015
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	289	373	0,76 (95 % CI: 0,65–0,89)	0,00041
Kontralateral bröstcancer	20	35	0,57 (95 % CI: 0,33–0,99)	0,04158
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70–0,98)	0,02621
Total överlevnad <sup>d</sup>	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71–1,02)	0,07362
<b>30 månaders medianbehandling och 87 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri	552	641	0,84 (95 % CI: 0,71–1,02)	0,002

överlevnad <sup>a</sup>			0,75–0,94)	
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	434	513	0,82 (95 % CI: 0,72–0,94)	0,00263
Kontralateral bröstcancer	43	58	0,74 (95 % CI: 0,50–1,10)	0,12983
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74–0,98)	0,02425
Total överlevnad <sup>d</sup>	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77–1,02)	0,08972
<b>30 månaders medianbehandling och 119 månaders medianuppföljning</b>				
Sjukdomsfri överlevnad <sup>a</sup>	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77–0,95)	0,00393
Bröstcancerfri överlevnad <sup>b</sup>	517	608	0,83 (95 % CI: 0,74–0,93)	0,00152
Kontralateral bröstcancer	57	75	0,75 (95 % CI: 0,53–1,06)	0,10707
Metastasfri överlevnad <sup>c</sup>	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75–0,98)	0,02213
Total överlevnad <sup>d</sup>	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81–1,04)	0,15737

CI = konfidensintervall, IES = studie på tidig bröstcancer, ITT = intention-to-treat.

- Sjukdomsfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död oavsett orsak.
- Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer, eller död i bröstcancer.
- Metastasfri överlevnad definieras som första förekomst av distalt recidiv eller död i bröstcancer.
- Total överlevnad definieras som död oavsett orsak.

### Behandling av avancerad bröstcancer

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter oral administration av exemestan tabletter absorberas exemestan snabbt. Den del av dosen som absorberas från mag-tarm-kanalen är hög. Den absoluta biotillgängligheten hos människa är okänd, men den antas vara begränsad av en betydande första passage-effekt. Den absoluta biotillgängligheten hos rått och hund var 5 %, beroende på en liknande effekt. Efter en engångsdos på 25 mg uppnåddes maximala plasmanivåer på 18 ng/ml efter 2 timmar. Samtidigt intag av föda ökar biotillgängligheten med 40 %.

#### Distribution

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

#### Eliminering

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

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



aromas. Mängden läkemedel som utsöndras oförändrat i urinen är 1 % av dosen. Lika stora andelar (40 %) av <sup>14</sup>C-märkt exemestan eliminerades i urin och faeces under en vecka.

### Speciella befolkningsgrupper

#### Ålder

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

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ( $CL_{CR} < 30$  ml/min) var den systemiska exponeringen av exemestan 2 gånger högre jämfört med friska frivilliga. På grund av exemestans säkerhetsprofil, anses ingen justering av dosen vara nödvändig.

#### Nedsatt leverfunktion

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### **Toxikologiska studier:**

I toxicitetsstudier med upprepad dosering till råttor och hund sågs effekter på reproduktionsorganen, vilka i allmänhet kunde relateras till exemestans farmakologiska aktivitet.

Andra toxiska effekter (på lever, njurar och centrala nervsystemet) sågs endast vid exponeringar, avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

### **Mutagenicitet:**

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

### **Reproduktionstoxikologi**

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

### **Karcinogenicitet**

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på honråttor, observerades inga behandlingsrelaterade tumörer. Studien avslutades vecka 92 på hanråttor på grund av tidig död orsakad av kronisk nefropati. I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på möss, observerades en ökad incidens av levercancer hos båda könen vid måttliga och höga doser (150 och 450 mg/kg/dag). Detta fynd anses vara relaterat till en induktion av hepatiska mikrosomala enzymer, en effekt som observerats hos möss men inte i kliniska studier. En ökad incidens av adenom i njurtubuli noterades även hos hanmöss vid den höga dosen (450 mg/kg/dag). Denna förändring anses vara art- och könsspecifik och uppkom vid en dos som representerar en 63-faldig högre exponering än den som uppkommer vid klinisk dosering. Inga av dessa observerade effekter anses vara av klinisk relevans för behandling av patienter med exemestan.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tabletkärna**

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Natriumstärkelseglykolat ( typ A)

Hypromellos E5  
Polysorbat 80  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

#### **Tablettdragering**

Hypromellos 6cp (E464)  
Makrogol (400)  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Exemestane Accord 25 mg tabletter är förpackade i vita ogenomskinliga blisterförpackningar (PVC/PVdC-aluminium)

Förpackningsstorlek:

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 och 120 tabletter i blisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B. V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr: 27223

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 08.07.2011

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.08.2022