

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Exemestan Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur exemestan 25 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Exemestan Actavis 25 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, linsulaga með einsleitt útlit og heilar brúnir.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Exemestan Actavis er ætlað sem viðbótarmeðferð við ífarandi brjóstakrabbameini án meinvarpa (early breast cancer) hjá konum eftir tíðahvörf, með æxlisfrumur sem eru með estrogenviðtaka (estrogen receptor positive) í kjölfar 2-3 ára viðbótarmeðferðar með tamoxifení.

Exemestan Actavis er ætlað til meðferðar við langt gengnu brjóstakrabbameini hjá konum eftir tíðahvörf, hvort sem þau eru eðlileg eða framkölluð, ef sjúkdómurinn hefur versnað eftir and-estrogenmeðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá sjúklingum með æxlisfrumur sem eru án estrogenviðtaka (oestrogen receptor negative status).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

*Fullorðnir og aldraðir*

Ráðlagður skammtur af Exemestan Actavis er ein 25 mg tafla einu sinni á sólarhring, eftir máltíð.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa á að halda meðferð með Exemestan Actavis áfram þar til 5 ára samsettri kaflaskiptri viðbótar hormónameðferð (tamoxifen fylgt eftir með Exemestan Actavis meðferð) er lokið, eða fyrir ef æxlið kemur aftur.

Hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein á að halda meðferð með Exemestan Actavis áfram þar til ljóst er að æxlið vex þrátt fyrir meðferðina.

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

*Börn*

Ekki er mælt með notkun handa börnum.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

Konur sem ekki eru komnar yfir tíðahvörf, þungaðar konur eða konur með barn á brjósti eiga ekki að taka lyfið.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki má gefa Exemestan Actavis konum sem ekki eru komnar yfir tíðahvörf og eru með innkirtlastarfsemi í samræmi við það. Þegar við á skal því alltaf staðfesta að komið sé fram yfir tíðahvörf, með mælingum á LH, FSH og estradioli.

Nota á Exemestan Actavis með gætni hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Exemestan Actavis hefur kröftug estrogenlækkandi áhrif, og eftir meðferð með Exemestan Actavis hefur komið fram minnkuð beinþéttni og aukin tíðni beinbrota (sjá kafla 5.1).

Konur með beingisnun eða í áhættuhópi hvað beingisnun varðar eiga að láta meta beinþéttni með beinþéttnimælingu þegar viðbótarmeðferð með Exemestan Actavis hefst.

Hefja skal meðferð við beingisnun hjá sjúklingum sem eru í áhættuhópi, jafnvel þótt fullnægjandi gögn um meðferðaráhrif við beingisnun af völdum Exemestan Actavis liggi ekki fyrir.

Fylgjast skal náið með sjúklingunum meðan á Exemestan Actavis meðferð stendur.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gögn úr *in vitro* rannsóknum sýndu að lyfið umbrotar fyrir tilstilli cytochrom P450 (CYP) 3A4 og aldoketoreduktasa (sjá kafla 5.2) og hemur ekkert af helstu CYP ísóensímunum.

Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum sýndi sértæk hömlun á CYP 3A4, af völdum ketokonazols, engin marktæk áhrif á lyfjahvörf exemestans.

Í milliverkanarannsókn með rifampicini, sem er öflugur hvati CYP450, þar sem gefin voru 600 mg á sólarhring og stakur 25 mg skammtur af exemestani, minnkaði AUC exemestans um 54% og  $C_{max}$  minnkaði um 41%. Vegna þess að ekki hefur verið lagt mat á klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar getur samtímis notkun með lyfjum á borð við rifampicin, krampastillandi lyf (t.d. fenýtoin og carbamazepin) og jurtalyf sem innihalda *hypericum perforatum* (Jóhannesarjurt/Jónsmessurunni, St. John's wort), sem vitað er að hvetja CYP3A4, dregið úr verkun Exemestan Actavis.

Nota á Exemestan Actavis með gætni samtímis lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP 3A4 og hafa þröngt skammtabil. Engin klínísk reynsla liggur fyrir af samtímis notkun Exemestan Actavis og annarra krabbameinslyfja.

Ekki má gefa Exemestan Actavis samtímis lyfjum sem innihalda estrogen þar sem þau draga úr lyfhrifum þess.

### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

#### *Meðganga*

Ekki liggja fyrir nein klínísk gögn um notkun exemestans á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa leitt í ljós eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Exemestan Actavis á því ekki að gefa þunguðum konum.

#### *Brjóstagjöf*

Ekki er þekkt hvort exemestan skilst út í brjóstamjólki. Ekki má gefa Exemestan Actavis konum með barn á brjósti.

#### *Konur sem eru við tíðahvörf og konur á barneignaraldri*

Læknirinn þarf að ræða nauðsyn örugggra getnaðarvarna við konur sem eru á barneignaraldri þar á meðal konur sem eru við tíðahvörf eða eru nýlega komnar yfir tíðahvörf, þar til tíðahvörf þeirra hafa verið staðfest að fullu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Greint hefur verið frá sljóleika, svefndrunga, þróttleysi og svima í tengslum við notkun lyfsins. Benda skal sjúklingum á að ef þetta kemur fram geti líkamleg og/eða andleg hæfni þeirra til að nota vélar eða aka bíl, verið skert.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Exemestan þoldist almennt vel í þeim klínísku rannsóknum sem gerðar hafa verið, þar sem exemestan var gefið í venjulegum skammti 25 mg/sólarhring, og aukaverkanir voru venjulega vægar til í meðallagi miklar.

Hlutfall þeirra sem hættu meðferð vegna aukaverkana var 7,4% hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein á byrjunarstigi sem fengu viðbótarmeðferð með exemestani í kjölfar viðbótarmeðferðar með tamoxifení. Algengustu aukaverkanir sem greint var frá voru hitasteypur (22%), liðverkir (18%) og þreyta (16%).

Hlutfall þeirra sem hættu meðferð vegna aukaverkana var 2,8% hjá rannsóknarþýðinu í heild sem var með langt gengið krabbamein. Algengustu aukaverkanir sem greint var frá voru hitasteypur (14%) og ógleði (12%).

Flestar aukaverkanirnar tengjast hefðbundnum lyfjafræðilegum afleiðingum estrogenskorts (t.d. hitasteypur).

Hér á eftir eru aukaverkanir sem greint var frá flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðniflokkun er sem hér segir:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

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

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

#### ***Efnaskipti og næring***

Algengar Lystarleysi

#### ***Gedræn vandamál***

Mjög algengar Svefnleysi

Algengar Þunglyndi

#### ***Taugakerfi***

Mjög algengar Höfuðverkur

Algengar Sundl, heilkenni úlnliðsganga (carpal tunnel syndrome)

Sjaldgæfar Svefnhöfgi

#### ***Æðar***

Mjög algengar Hitasteypur

#### ***Meltingarfæri***

Mjög algengar Ógleði

Algengar Kviðverkir, uppköst, hægðatregða, meltingartruflanir, niðurgangur

### Húð og undirhúð

Mjög algengar Aukin svitamyndun

Algengar Útbrot, hárlós

### Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög algengar Liðverkir og verkir frá stoðvef og stoðkerfi (Þar á meðal: Liðverkir og sjaldnar verkir í útlimum, slitgigt, bakverkur, liðbólga, vöðvaverkir og stirðleiki í liðum).

Algengar Beingisnun, beinbrot

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar Preyta

Algengar Verkir, útlægur bjúgur

Sjaldgæfar Máttleysi

### Blóð og eitlar

Hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein hefur stöku sinnum hefur verið greint frá blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð. Hjá um 20% sjúklinga sem fá exemestan hefur stöku sinnum sést fækkun eitilfrumna, einkum hjá sjúklingum sem fyrir voru með eitilfrumnafæð.

Hinsvegar breyttust meðalgildi eitilfrumna þessara sjúklinga ekki marktækt til lengri tíma litið og engin fjölgun veirusýkinga kom fram. Þessi einkenni komu ekki fram hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein án meinvarpa, sem tóku þátt í rannsóknum.

### Lifur og gall

Komið hefur fram hækkun á gildum þeirra þátta sem mældir eru í lifrarprófum m.a.; ensínum, bilirúbíni og á alkalískum fosfatasa.

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir og einkenni sem sjúklingar, sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á brjóstakrabbameini án meinvarpa (IES), greindu frá meðan á rannsókninni stóð og allt að 30 dögum eftir að meðferð var hætt, flokkuð án orsakasamhengis eftir tíðni.

Aukaverkanir og einkenni	Exemestan (N=2249)	Tamoxifen (N=2279)
Hitasteypur	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Preyta	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Höfuðverkur	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Svefnleysi	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Aukin svitamyndun	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Kvensjúkdómar	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Sundl	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Ógleði	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Beingisnun	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Blæðingar frá leggöngum	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Önnur frumkrabbamein	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Uppköst	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Sjóntruflanir	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Segarek	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Beinbrot tengd beingisnun	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Hjartadrep	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Í IES rannsókninni var tíðni blóðþurrðar hjartakvilla í exemestan hópnum 4,5% samanborið við 4,2% í tamoxifen hópnum. Ekki sást marktækur munur á milli einstakra hjarta- og æðasjúkdóma þ.m.t. háþrýstings (9,9% samanborið við 8,4%), hjartaáfalls (0,6% samanborið við 0,2%) og hjartabilunar (1,1% samanborið við 0,7%).

Í IES rannsókninni var tíðni kólesterólhækkunar hærri með exemestani (3,7%) samanborið við tamoxifen (2,1%).

Í annarri tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og voru í lítilli hættu með brjóstakrabbamein án meinvarpa og fengu meðferð með exemestani (N=73) eða lyfleysu (N=73) í 24 mánuði, lækkaði exemestan HDL-kólesteról í plasma að meðaltali um 7-9%, samanborið við 1% aukningu með lyfleysu. Einnig minnkaði apólíprótein-A1 um 5-6% hjá exemestan hópnum samanborið við 0-2% hjá lyfleysu hópnum.

Áhrif á önnur lípíð gildi sem voru skoðuð (heildar kólesteról, LDL kólesteról, þríglýseríð, apólíprótein-B og lípóprótein-a) voru mjög svipuð hjá báðum meðferðarhópum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óljós.

Í IES rannsókninni var oftast greint frá sáramyndun í maga hjá þeim sem fengu meðferð með exemestani samanborið við þá sem fengu meðferð með tamoxifení (0,7% samanborið við <0,1%). Meirihluti sjúklinga sem fengu exemestan og voru með sáramyndun í maga fengu samtímis meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum sem ekki eru sterar og/eða voru með sögu um sáramyndun í maga.

### ***Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu***

Lifur og gall: Lifrabólga, gallteppulifrabólga.

Þar sem aukaverkanir eru tilkynntar af almenningi og stærð þýðisins er ekki þekkt, er erfitt að ákvarða tíðni aukaverkana eða meta orsakasamhengi við lyfið.

## **4.9 Ofskömmun**

Gerðar hafa verið klínískar rannsóknir þar sem heilbrigðum konum, sem voru sjálfbodaliðar, var gefinn stakur skammtur af exemestani, allt að 800 mg og allt að 600 mg á sólarhring handa konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og voru með langt gengið brjóstakrabbamein. Þessir skammtar þoldust vel. Ekki er vitað hver sá staki skammtur af exemestani er, sem gæti valdið lífshættulegum einkennum. Stakir skammtar sem voru banvænir rottum og hundum jafngiltu 2.000-földum ráðlögðum skömmtum fyrir menn hvað varðar rottur og 4.000-földum ráðlögðum skömmtum fyrir menn hvað hunda varðar, þegar miðað er við mg/m<sup>2</sup>. Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun og meðferð verður að miðast við einkenni. Mælt er með almennri stuðningsmeðferð, þar á meðal að ört sé fylgst með lífsnauðsynlegri líkamsstarfsemi og að sjúklingurinn sé undir nánu eftirliti.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: And-hormónar og skyld efni; hvatahemlar (enzyme inhibitors)  
ATC-flokkur: L02BG06

Exemestan er óafturkræfur aromatasahemill af flokki stera, byggingarlega skyldur náttúrulega hvarfefninu androstendion. Hjá konum, sem komnar eru yfir tíðahvörf, myndast estrogen einkum með umbreytingu androgena í estrogen fyrir tilstilli aromatasaeinsíma í útlægum vefjum.

Skerðing estrogens með hömlun aromatasasa er áhrifarík og sértæk meðferð við hormónaháðu brjóstakrabbameini hjá konum sem komnar eru yfir tíðahvörf. Hjá konum, sem komnar voru yfir tíðahvörf, varð eftir inntöku exemestans, marktæk minnkun á þéttni estrogens í sermi, sem kom fyrst fram við 5 mg skammt og náði mestri bælingu (>90%) við 10-25 mg skammt.

Hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein, sem komnir voru yfir tíðahvörf og fengu 25 mg skammt á sólarhring, minnkaði aromattenging í líkamanum öllum um 98%.

Exemestan hefur enga progestogen eða estrogen virkni. Smávægileg androgen virkni, líklega af völdum 17-hýdró afleiðunnar, hefur sést, einkum við stóra skammta. Í rannsóknunum á endurteknum sólarhringsskömmtum hafði exemestan engin mælanleg áhrif á nýmyndun hýdrókortisóns eða aldosterons í nýrnahettum, mælt fyrir eða eftir ACTH örvun, sem sýnir sértækni þess hvað varðar önnur ensím sem koma að steramyndun í líkamanum.

Því er ekki þörf fyrir uppbótarmeðferð með sykursteram eða saltsterum. Sést hefur smávægileg aukning á LH og FSH í sermi, jafnvel við litla skammta og er hún óháð skömmtum.

Þetta eru hins vegar áhrif sem búast má við af völdum lyfja í þessum flokki og líklega er um að ræða afturvirka svörun í heiladingli, vegna minnkaðrar þéttni estrogens sem örvar seytingu gonadotropína í heiladingli, einnig hjá konum sem komnar eru yfir tíðahvörf.

#### Viðbótar meðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa

Í fjölsetra, slembivals, tvíblindri rannsókn þar sem 4.724 konur komnar yfir tíðahvörf, með æxlisfrumur með estrogenviðtaka (estrogen receptor positive) eða meinvörp í brjósti af óþekktum uppruna (unknown primary breast cancer), sjúklingar án sjúkdóms eftir að hafa fengið viðbótar meðferð með tamoxifen í 2 til 3 ár, fengu í samkvæmt slembivali exemestan (25 mg/sólarhring) í 3 til 2 ár eða tamoxifen (20 eða 30 mg/sólarhring) til að ljúka samtals 5 ára hormónameðferð.

Niðurstöður eftir meðferð með miðgildi 30 mánuði og eftirmeðferð með miðgildi 52 mánuði, sýndu að kaflaskipt meðferð með exemestani eftir tveggja til þriggja ára viðbótar meðferð með tamoxifen lengdi klínískt og tölfræðilega marktækt lifun án sjúkdóms, samanborið við áframhaldandi tamoxifen meðferð. Greining sýndi að á þessu rannsóknartímabili minnkaði exemestan líkur á að brjóstakrabbamein taki sig upp aftur um 24% samanborið við tamoxifen (áhættuhlutfall 0,76;  $p=0,00015$ ). Kostur exemestans fram yfir tamoxifen m.t.t. lifunar án sjúkdóms voru greinilegir án tillits til eitla eða fyrri lyfjameðferðar.

Exemestan dró einnig marktækt úr hættu á brjóstakrabbameini í hitt brjóstið (áhættuhlutfall 0,57;  $p=0,04158$ ).

Hjá öllu rannsóknarþýðinu var greint frá tilhneigingu til aukinnar heildarlifunar hjá exemestan hópnum (222 dauðsföll) samanborið við tamoxifen hópinn (262 dauðsföll) með áhættuhlutfall 0,85 (log-rank próf:  $p=0,07362$ ), sem sýnir 15% minnkun á líkum á dauðsfalli hjá exemestan hópnum. Þegar búið er að taka með fyrirfram skilgreinda þætti varðandi batahorfur (ER-stöðu, eitlafjöldi, fyrri lyfjameðferðir, notkun hormónauppbótarmeðferðar (HRT) og notkun biofosfonata) kom í ljós tölfræðilega marktæk minnkun á líkum á dauðsfalli 23% (áhættuhlutfall fyrir heildarlífslíkur 0,77; Wald chi square próf:  $p=0,0069$ ) hjá exemestan hópnum samanborið við tamoxifen hópinn.

Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndar mikilvægustu niðurstöðurnar um meðferðarárangur hjá öllum sjúklingahópnum (allt rannsóknarþýðið (intention to treat population)) og sjúklingum með æxlisfrumur sem eru með estrogenviðtaka (ER+sjúklingar).

Endapunktur	Þýði	Exemestan Tilvik /N (%)	Tamoxifen Tilvik /N (%)	Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi*
<b>Lifun án sjúkdóms<sup>a</sup></b>					
Allir sjúklingar		354/2352 (15,1%)	453/2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ sjúklingar		289/2023 (14,3%)	370/2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
<b>Krabbamein í hitt brjóstið</b>					
Allir sjúklingar		20/2352 (0,9%)	35/2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ sjúklingar		18/2023 (0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
<b>Lifun án brjóstakrabbameins<sup>b</sup></b>					
Allir sjúklingar		289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ sjúklingar		232/2023 (11,5%)	305/2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
<b>Lifun án endurkomu sjúkdóms<sup>c</sup></b>					
Allir sjúklingar		248/2352 (10,5%)	297/2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ sjúklingar		194/2023 (9,6%)	242/2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
<b>Heildar lifun<sup>d</sup></b>					
Allir sjúklingar		222/2352 (9,4%)	262/2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ sjúklingar		178/2023 (8,8%)	211/2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

\*Log-rank próf, ER+ sjúklingar = sjúklingar með æxlisfrumur sem eru með estrogenviðtaka

<sup>a</sup> Lifun án sjúkdóms er skilgreind sem tímabilið þar til fram koma fyrstu merki um endurkomu staðbundins eða dreifðs sjúkdóms, krabbamein í hitt brjóstið eða andlát af hvaða orsök sem er.

<sup>b</sup> Lifun án brjóstakrabbameins er skilgreind sem tímabilið þar til fram koma fyrstu merki um endurkomu staðbundins eða dreifðs sjúkdóms, krabbamein í hitt brjóstið eða andlát af hvaða orsök sem er.

<sup>c</sup> Lífun án endurkomu sjúkdóms er skilgreind sem tímabilið þar til fyrstu merki um endurkomu sjúkdóms koma fram eða andlát af völdum brjóstakrabbameins

<sup>d</sup> Heildarlífur er skilgreind sem andlát af hvaða orsök sem er.

Í viðbótargreiningu á sjúklingahópnum með æxlisfrumur sem eru með estrogenviðtaka eða óþekkt ástand, var óleiðrétt uppsafnað áhættuhlutfall lífunar 0,83 (log-rank próf:  $p=0,04250$ ), sem er klínísk og tölfræðileg marktæk 17% minnkun á hættu á dauðsfalli.

Niðurstöður undirransóknar á beinum sýndu fram á miðlungs minnkaða beinþéttni hjá konum sem fengu exemestan meðferð, í kjölfar 2 til 3 ára tamoxifen meðferðar. Heildarrannsóknin sýndi að eftir meðferð í 30 mánuði var meðferðartengd tíðni beinbrota hærra hjá sjúklingum sem fengu exemestan meðferð samanborið við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með tamoxifen (4,5% og 3,3% talið í sömu röð,  $p=0,038$ ).

Niðurstöður undirransóknar á legslímhúð bentu til þess að eftir 2ja ára meðferð með exemestani minnkaði þykkt legslímhúðar, miðgildi 33%, samanborið við að munurinn var ekki greinilegur hjá sjúklingum sem fengu tamoxifen. Þykkun legslímhúðar, sem greint var frá í upphafi rannsóknarinnar, gekk til baka (<5 mm) hjá 54% sjúklinga sem fengu meðferð með exemestani.

#### *Meðferð á langt gengnu brjóstakrabbameini*

Í rýndri klínískri, slembiraðaðri samanburðarrannsókn var sýnt fram á að 25 mg sólarhringskammtur af exemestani lengdi líftíma tölfræðilega marktækt, sem og þann tíma sem leið þar til sjúkdómurinn tók að versna (Time to Progression (TTP)), sem og tíma fram að meðferðarbresti (Time to Treatment Failure (TTF)), samanborið við venjulega hormónameðferð með megestrolacetati hjá sjúklingum, sem komnir voru yfir tíðahvörf og voru með langt gengið brjóstakrabbamein sem fór versnandi við tamoxifenmeðferð eða í kjölfar slíkrar meðferðar, sem veitt var annað hvort sem viðbótarmeðferð eða sem fyrsta meðferð við langt gengnum sjúkdómi.

## **5.2 Lyfjahlvörð**

### ***Frásög***

Eftir inntöku frásogast exemestan hratt. Stórt hlutfall skammtsins frásogast úr meltingarvegi. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) hjá mönnum er ekki þekkt, en gert er ráð fyrir að það sé takmarkað vegna þess hve mikil áhrif fyrsta umferð um lifur hefur. Svipuð áhrif leiddu til 5% heildaraðgengis hjá rottum og hundum. Eftir einn 25 mg skammt, næst hámarksþéttni í plasma, 18 ng/ml, eftir 2 klst. Samtímis fæðuneysla eykur aðgengið um 40%.

### ***Dreifing***

Dreifingarrúmmál exemestans, þegar ekki er leiðrétt fyrir aðgengi eftir inntöku, er um það bil 20.000 l. Hvörfin eru línuleg og lokahelmingunartími brotthvarfs er 24 klst.

Binding við plasmaprótein er 90% og óháð þéttni. Hvorki exemestan né umbrotsefni þess bindast rauðum blóðkornum.

Eftir endurtekna skammta safnast exemestan ekki upp með neinum óvæntum hætti.

### ***Umbrot og útskilnaður***

Exemestan umbrotnar með oxun metýlenhóps í stöðu 6 fyrir tilstilli CYP 3A4 ísóensíms og/eða með afoxun 17-ketóhóps fyrir tilstilli aldoketoreduktasa og í kjölfarið fylgir samtenging.

Úthreinsun exemestans er um það bil 500 l/klst., þegar ekki er leiðrétt fyrir aðgengi eftir inntöku.

Umbrotsefnin eru óvirk eða að hömlun þeirra á aromatasu er minni en hjá lyfinu sjálfu.

Það sem skilst út á óbreyttu formi með þvagi nemur 1% af skammtinum. Af <sup>14</sup>C-merktu exemestani varð jafnmikið brotthvarf (40%) með þvagi og með hægðum innan viku.

### ***Sérstakir hópar***

#### ***Aldur***

Ekki hefur sést nein marktæk fylgni milli altækrar útsetningar (systemic exposure) exemestans og aldurs sjúklings.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr} < 30$  ml/mín.) voru tvöfalt meira útsettir (systemic exposure) fyrir exemestani en heilbrigðir sjálfboðaliðar.

Vegna þess hve notkun exemestans er örugg, er ekki talið nauðsynlegt að breyta skömmtum.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi er útsetning fyrir exemestan 2-3 sinnum meiri en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Vegna þess hve notkun exemestans er örugg, er ekki talið nauðsynlegt að breyta skömmtum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### *Rannsóknir á eiturverkun*

Niðurstöður rannsókna á eiturverkunum við endurtekna skammta, á rottum og hundum, eru yfirleitt taldar tengjast lyfjafræðilegri verkun exemestans, eins og áhrif á æxlunar- og tengd líffæri.

Aðrar eiturverkanir (á lifur, nýru eða miðtaugakerfi) sáust aðeins við útsetningu sem talin er nægilega langt yfir hámarksútsetningu hjá mönnum (maximum human exposure), til að þær skipti litlu máli við klínísku notkun.

#### *Stökkbreytingar*

Exemestan hafði ekki eiturverkanir á erfðæfni í bakteríum (Ames próf), í V79 frumum úr kínverskum hömstrum, í lifrabekjufrumum úr rottum eða í smákjarnaprófi í músum.

Enda þótt exemestan hafi *in vitro* valdið litningaskemmdum í eitelfrumum olli það ekki litningaskemmdum í tveimur *in vivo* rannsóknum.

#### *Eiturverkanir á æxlun*

Exemestan hafði eiturverkanir á fóstur rottna og kanína við altæka útsetningu sem var svipuð og hjá mönnum við 25 mg/sólarhring. Engar vísbendingar voru um vansköpunarvaldandi áhrif.

#### *Krabbameinsvaldandi áhrif*

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á kvenrottum, sem stóð yfir í tvö ár, komu engin meðferðartengd æxli í ljós. Í karlrottum var rannsóknin stöðvuð á 92. viku vegna snemmdauða orsakað af langvinnum nýrnakvilla. Í rannsókn á músum sem stóð yfir í tvö ár, kom fram aukin í tíðni æxla í lifur hjá báðum kynjum, við miðlungsstóra og stóra skammta (150 og 450 mg/kg/sólarhring). Niðurstöðurnar eru taldar tengjast virkjun mícrosomal lifrarentsíma, áhrif sem sjást hjá músum en ekki í klínískum rannsóknum. Aukin í tíðni nýrnápíplukirtilæxla sást einnig hjá karlmúsam við stóra skammta (450 mg/kg/sólarhring). Breytingin er talin vera sérstæð fyrir tegund og kyn og kemur fram við skammta sem valda 63 sinnum meiri útsetningu en fram kemur við meðferðarskammta ætluðum mönnum. Engin þeirra áhrifa sem fram komu eru talin skipta klínísku mikilvægi varðandi exemestanmeðferð hjá sjúklingum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Póvídón K30

Maíssterkja (aflituð)

Sterkja, forhleypt (að hluta)

Natríumsterkjjuglýkólat, gerð A

Örkristallaður sellulósi, gerð 101

Talkúm

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíum sterat

Pólýsorbit 80

*Filmuhúð:*

Pólývínýlalkóhól – að hluta vatnsrofið

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 3350

Talkúm

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

24 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/PVC þynnupakkningar.

Pakkningastærðir:

10, 30, 40, 60, 84, 90 og 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðirnar séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Sími 550 3300

actavis@actavis.is

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/10/017/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 15. desember 2010.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

9. ágúst 2011.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>