

## 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, EBC) 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

##### Skammtar

##### *Fullorðnir og aldraðir*

Ráðlagður skammtur af Exemestan Actavis er ein 25 mg tafla einu sinni á sólarhring, helst 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 fyrr 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 hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. 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 (bone mineral density, BMD) 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 exemestani hefst skv. gildandi klínískum leiðbeiningum og venjum. Sjúklingar með langt genginn sjúkdóm skulu láta meta beinþéttni eftir því sem við á í hverju tilviki. Þótt fullnægjandi gögn um meðferðaráhrif við beingisnun af völdum exemestans liggja ekki fyrir skal fylgjast náið með sjúklingunum sem fá meðferð með Exemestan Actavis og hefja meðferð við beingisnun eða til að fyrirbyggja hana hjá sjúklingum í áhættuhópi.

Íhuga skal reglulegt mat á þéttni 25 hýdroxý D-vítamíns áður en meðferð með arómatasahemli er hafin, vegna þess hve alvarlegur skortur er algengur hjá konum með brjóstakrabbamein á byrjunarstigi. Konur með D-vítamínskort skulu fá uppbótarmeðferð með D-vítamíni.

#### Hjálparefni

##### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gögn úr *in vitro* rannsóknum sýndu að lyfið umbrotnar fyrir tilstilli cytochrom P450 CYP3A4 og aldoketoreduktasa (sjá kafla 5.2) og hemur ekkert af helstu CYP ísóensímunum. Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum sýndi sértæk hömlun á CYP3A4, af völdum ketokonazols, engin marktæk áhrif á lyfjahvörf exemestans.

Í milliverkanarannsókn með rifampicini, sem er öflugur virkir CYP450, þar sem gefin voru 600 mg á sólarhring og stakur 25 mg skammtur af exemestani, minnkaði AUC exemestans um 54% og  $C_{max}$  lækkaði um 41%. Vegna þess að ekki hefur verið lagt mat á klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar getur samhliðanotkun 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 virkja CYP3A4, dregið úr verkun Exemestan Actavis.

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

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

### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

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

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort exemestan skilst út í brjóstamjólk. 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**

Exemestan hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Greint hefur verið frá sljóleika, svefndrunga, þróttleysi og svima í tengslum við notkun exemestans. 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 í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðniflokkun er sem hér segir: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 10\%$ ); 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 fyrirbyggjandi gögnum).

<b>Blóð og eitlar:</b>	
Mjög algengar	Hvítkornafæð (**)
Algengar	Blóðflagnafæð (**)
Tíðni ekki þekkt	Fækkun eitifrumna (**)
<b>Ónæmiskerfi:</b>	
Sjaldgæfar	Ofnæmi
<b>Efnaskipti og næring:</b>	
Algengar	Lystarleysi
<b>Geðræn vandamál:</b>	
Mjög algengar	Þunglyndi, svefnleysi

<b>Taugakerfi:</b>	
<i>Mjög algengar</i>	Höfuðverkur, sundl
<i>Algengar</i>	Heilkenni úlnliðsganga (carpal tunnel syndrome), náladofi
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Svefnhöfgi
<b>Æðar:</b>	
<i>Mjög algengar</i>	Hitasteypur
<b>Meltingarfæri:</b>	
<i>Mjög algengar</i>	Kviðverkur, ógleði
<i>Algengar</i>	Uppköst, niðurgangur, hægðatregða, meltingartruflanir
<b>Lifur og gall:</b>	
<i>Mjög algengar</i>	Hækkun lifrarensíma, hækkun bílfrúbíns í blóði, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Lifrabólga <sup>(†)</sup> , lifrabólga vegna gallteppu <sup>(†)</sup>
<b>Húð og undirhúð:</b>	
<i>Mjög algengar</i>	Aukin svitamyndun
<i>Algengar</i>	Hárlos, útbrot, ofsakláði, kláði
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Bráð útbreidd graftarútpot (acute generalised exanthematous pustulosis) <sup>(†)</sup>
<b>Stoðkerfi og stoðvefur:</b>	
<i>Mjög algengar</i>	Lið- og vöðvaverkur <sup>(*)</sup>
<i>Algengar</i>	Beinbrot, beingisnun
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</b>	
<i>Mjög algengar</i>	Verkir, þreyta
<i>Algengar</i>	Útvefjabjúgur, þróttleysi

(\*) M.a.: liðverkur og sjaldnar verkur í útlím, slitgigt, bakverkur, liðbólga, vöðvaverkur og stirðleiki í liðum.

(\*\*) Mjög sjaldan hefur verið greint frá blóðflagnafæð og hvítornafæð hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein. Fækkun eitilfrumna hefur stöku sinnum komið fram hjá u.þ.b. 20% sjúklinga sem fá exemestan, einkum sjúklingum með hvítornafæð fyrir; meðalfjöldi eitilfrumna breyttist hins vegar ekki með tímanum hjá þessum sjúklingum og engin samsvarandi fjölgun veirusýkinga kom fram. Þessi áhrif hafa ekki komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð í rannsóknum á brjóstakrabbameini á frumstigi.

(†) Tíðni er reiknuð samkvæmt reglunni 3/X.

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir og einkenni sem sjúklingar, sem tóku þátt í klínískum rannsóknum á brjóstakrabbameini án meinvarpa (Intergroup Exemestane Study, 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 = 2.249)	Tamoxifen (N = 2.279)
Hitasteypur	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Þreyta	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%)
Blæðing frá leggöngum	90 (4,0%)	121 (5,3%)

Annað 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 tengt 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 hærrí 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 lípíprótein-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 tamoxifeni (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.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Gerðar hafa verið klínískar rannsóknir þar sem heilbrigðum konum, sem voru sjálfbóðaliðar, 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: AromatasahemlarATC-flokkur: L02BG06

#### Verkunarháttur

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 aromatas 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 rannsóknum 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 steramýndun í líkamanum.

Því er ekki þörf fyrir uppþótarmeðferð með sykursterum 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.

### Verkun og öryggi

#### Viðbótarmeðferð við brjóstakrabbameini án meinvarpa

Í fjölsetra, slembivals, tvíblindri rannsókn (IES) 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 viðbótarmeðferð með tamoxifeni 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.

#### *IES – eftirfylgni eftir 52 mánuði*

Niðurstöður eftir meðferð með miðgildi 30 mánuði og eftirmeðferð með miðgildi 52 mánuði, sýndu að kaflaskipt meðferð með exemestani eftir tveggja til þriggja ára viðbótarmeðferð með tamoxifeni 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.

**Mikilvægustu niðurstöðurnar varðandi meðferðarárangur eftir 52 mánuði hjá öllum sjúklingum (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> lifun án endurkomu sjúkdóms er skilgreind sem tímabilið þar til fyrstu merki um endurkomu sjúkdóms koma fram eða andlát af völdum brjóstakrabbameins

<sup>d</sup> Heildarlifun 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 lifunar 0,83 (log-rank próf: p=0,04250), sem er klínísk og tölfræðileg marktæk 17% minnkun á hættu á dauðsfalli.

Niðurstöður IES undirannsóknar á beinum sýndu fram á miðlungs minnkaða beinþéttni hjá konum sem fengu exemestan meðferð, í kjölfar 2 til 3 ára tamoxifen meðferðar. Heildarannsóknin 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 tamoxifeni (4,5% og 3,3% talið í sömu röð, p=0,038).

Niðurstöður IES undirannsóknar 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.

#### *IES – eftirfylgni eftir 87 mánuði*

Niðurstöður eftir meðferð með miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b. 30 mánuði og miðgildi lengdar eftirfylgni u.þ.b. 87 mánuði staðfestu að meðferð með exemestani á eftir tveggja til þriggja ára viðbótarmeðferð með tamoxifeni tengdist klínískt og tölfræðilega marktækri bætingu á lifun án sjúkdóms, samanborið við áframhaldandi tamoxifen meðferð. Niðurstöðurnar sýndu að á rannsóknartímabilinu dró exemestan marktækt úr líkum á að brjóstakrabbamein tæki sig upp aftur, þ.e. um 16% borið saman við tamoxifen (áhættuhlutfall 0,84; p = 0,002).

Ávinningur af exemestan umfram tamoxifen m.t.t. lifunar án sjúkdóms var óháður ástandi eitla, fyrri lyfjameðferð eða hormónameðferð. Hjá nokkrum fámönnum undirhópum sjúklinga var ekki hægt að sýna fram á tölfræðilega marktækni. Í þeim kom fram tilhneiging til að exemestan reyndist betur hjá sjúklingum með fleiri en 9 jákvæða eitla eða fyrri krabbameinslyfjameðferð (CMF). Hjá sjúklingum með óþekkt ástand eitla, sögu um aðra krabbameinslyfjameðferð ásamt sögu um aðra óþekkt

hormónameðferð eða þar sem vitneskju um slíkt vantaði, sást tilhneiging til þess að tamoxifen reyndist betur, sem ekki var tölfræðilega marktæk.

Að auki lengdi exemestan lifun án brjóstakrabbameins (áhættuhlutfall 0,82;  $p = 0,00263$ ) og lifun án þess að meinið tæki sig upp annars staðar (áhættuhlutfall 0,85;  $p = 0,02425$ ).

Exemestan dró einnig úr hættu á að fá brjóstakrabbamein í hitt brjóstið, þó verkunin hafi ekki lengur verið tölfræðilega marktæk yfir það tímabil sem fylgst var með sjúklingunum í rannsókninni (áhættuhlutfall 0,74,  $p = 0,12983$ ). Hjá öllu rannsóknarþýðinu var greint frá tilhneingingu til aukinnar heildarlifunar hjá hópnum sem fékk exemestan (373 dauðsföll), samanborið við hópinn sem fékk tamoxifen (420 dauðsföll) og var áhættuhlutfallið 0,85 (log-rank próf:  $p = 0,08972$ ). Þetta samsvarar 11% minnkun á líkum á dauðsfalli hjá hópnum sem fékk exemestan, borið saman við hópinn sem fékk tamoxifen. Þegar búið er að taka tillit til fyrirfram skilgreindra forspárþátta (ER-stöðu, ástands eitla, fyrri krabbameinslyfjameðferða, notkun hormónauppbótarmeðferðar (HRT) og notkun bisfosfonata) kom í ljós tölfræðilega marktæk minnkun á líkum á dauðsfalli sem nam 18% (áhættuhlutfall fyrir lifun 0,82; Wald chi square próf:  $p = 0,0082$ ) hjá hópnum sem fékk exemestan, borið saman við hópinn sem fékk tamoxifen, í öllu rannsóknarþýðinu.

Í viðbótargreiningu á þeim sjúklingum sem voru með með estrogenviðtaka á æxlisfrumum sínum eða þar sem það var óþekkt, var óleiðrétt uppsafnað áhættuhlutfall fyrir lifun 0,86 (log-rank próf:  $p = 0,04262$ ), sem er klínískt og tölfræðilega marktæk 14% minnkun á hættu á dauðsfalli.

Niðurstöður undirrannsóknar á beinum sýndu að meðferð með exemestani í 2 til 3 ár á eftir tveggja til þriggja ára meðferð með tamoxifeni jók beinþynningu meðan á meðferð stóð (hlutfallsleg meðalbreyting á beinþéttni í 36 mánuði frá upphafi rannsóknar (%): -3,37 [hryggur], -2,96 [heildargildi fyrir mjöðm] fyrir exemestan og -1,29 [hryggur], -2,02 [heildargildi fyrir mjöðm] fyrir tamoxifen). Við lok eftirfylgnitímabilsins, eftir 24 mánuði, var þó aðeins lágmarks munur á breytingu á beinþéttni frá upphafi rannsóknar milli meðferðarhópanna, en minnkun á beinþéttni var þó heldur meiri alls staðar hjá þeim sjúklingum sem fengu tamoxifen (hlutfallsleg meðalbreyting á beinþéttni í 24 mánuði frá upphafi rannsóknar (%): -2,17 [hryggur], -3,06 [heildargildi fyrir mjöðm] fyrir exemestan og -3,44 [hryggur], -4,15 [heildargildi fyrir mjöðm] fyrir tamoxifen).

Fjöldi beinbrota sem tilkynnt var um á meðferðartímabilinu og eftirfylgnitímabilinu var marktækt meiri hjá þeim sem fengu exemestan en þeim sem fengu tamoxifen (169 [7,3%] borið saman við 122 [5,2%];  $p = 0,004$ ), en enginn munur var milli hópanna á fjölda beinbrota sem tilkynnt var að væru af völdum beinþynningar.

#### *IES – lokaeftirfylgni eftir 119 mánuði*

Niðurstöður eftir meðferð með miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b. 30 mánuði og miðgildi lengdar eftirfylgni u.þ.b. 119 mánuði staðfestu að meðferð með exemestani á eftir tveggja til þriggja ára viðbótarmeðferð með tamoxifeni tengdist klínískri og tölfræðilega marktækri bætingu á lifun án sjúkdóms, samanborið við áframhaldandi tamoxifen meðferð. Niðurstöðurnar sýndu að á rannsóknartímabilinu dró exemestan úr líkum á að brjóstakrabbamein tæki sig upp aftur um 14% borið saman við tamoxifen (áhættuhlutfall 0,86;  $p = 0,00393$ ). Ávinningur af exemestani umfram tamoxifen m.t.t. lifunar án sjúkdóms var óháður ástandi eitla eða fyrri lyfjameðferð.

Að auki lengdi exemestan marktækt lifun án brjóstakrabbameins (áhættuhlutfall 0,83;  $p < 0,00152$ ) og lifun án þess að meinið tæki sig upp annars staðar (áhættuhlutfall 0,86;  $p = 0,02213$ ). Exemestan dró einnig úr hættu á að fá brjóstakrabbamein í hitt brjóstið, þó verkunin hafi ekki lengur verið tölfræðilega marktæk (áhættuhlutfall 0,75;  $p = 0,10707$ ).

Hjá öllu rannsóknarþýðinu var ekki tölfræðilega marktækur munur á heildarlifun milli hópanna tveggja en 467 dauðsföll (19,9%) urðu í exemestan hópnum og 510 dauðsföll (21,5%) í tamoxifen hópnum (áhættuhlutfall 0,91;  $p = 0,15737$ , ekki var leiðrétt með tilliti til endurtekinnna prófa). Hjá undirhópi sjúklinga með æxlisfrumur sem eru með estrogenviðtaka eða óþekkt ástand, var óleiðrétt uppsafnað áhættuhlutfall lifunar 0,89 (log-rank próf:  $p = 0,07881$ ) í exemestanhópnum miðað við tamoxifenhópinn.



Hjá öllu rannsóknarþýðinu kom fram 14% minnkun á líkum á dauðsfalli sem var tölfræðilega marktæk (áhættuhlutfall fyrir heildarlífslíkur 0,86; Wald chi square próf:  $p = 0,0257$ ) hjá exemestanhópnum samanborið við tamoxifen, þegar búið var að taka tillit til fyrirfram skilgreindra forspárþátta (t.d. ER-stöðu, ástands eitla, fyrri krabbameinslyfjameðferða, notkunar hormónauppbótarmeðferðar (HRT) og notkunar bisfosfonata).

Lægri tíðni annarra nýrra frumkrabbameina (sem ekki voru í brjóstum) kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með exemestani samanborið við sjúklinga sem fengu eingöngu meðferð með tamoxifen (9,9% samanborið við 12,4%).

Í aðalrannsókninni þar sem miðgildi lengdar eftirfylgni hjá öllum þátttakendum var 119 mánuðir (0-163,94) og miðgildi lengdar meðferðar með exemestani var 30 mánuðir (0-40,41), var greint frá beinbrotum hjá 169 (7,3%) sjúklingum í exemestan hópnum samanborið við 122 (5,2%) sjúklinga í tamoxifen hópnum ( $p = 0,004$ ).

**Niðurstöður varðandi meðferðarárangur úr IES hjá konum eftir tíðahvörf með brjóstakrabbamein án meinvarpa (early breast cancer) (ITT)**

	Fjöldi tilvika		Áhættuhlutfall	Áhættuhlutfall p-gildi
	Exemestan	Tamoxifen		
<b>Miðgildi meðferðar 30 mánuðir og miðgildi eftirfylgni 34,5 mánuðir</b>				
Lifun án sjúkdóms <sup>a</sup>	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Lifun án brjóstakrabbameins <sup>b</sup>	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Krabbamein í hinu brjóstinu	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Lifun án þess að meinið taki sig upp annars staðar <sup>c</sup>	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Heildarlifun <sup>d</sup>	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
<b>Miðgildi meðferðar 30 mánuðir og miðgildi eftirfylgni 52 mánuðir</b>				
Lifun án sjúkdóms <sup>a</sup>	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Lifun án brjóstakrabbameins <sup>b</sup>	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Krabbamein í hinu brjóstinu	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Lifun án þess að meinið taki sig upp annars staðar <sup>c</sup>	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Heildarlifun <sup>d</sup>	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
<b>Miðgildi meðferðar 30 mánuðir og miðgildi eftirfylgni 87 mánuðir</b>				
Lifun án sjúkdóms <sup>a</sup>	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Lifun án brjóstakrabbameins <sup>b</sup>	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Krabbamein í hinu brjóstinu	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Lifun án þess að meinið taki sig upp annars staðar <sup>c</sup>	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Heildarlifun <sup>d</sup>	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
<b>Miðgildi meðferðar 30 mánuðir og miðgildi eftirfylgni 119 mánuðir</b>				
Lifun án sjúkdóms <sup>a</sup>	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Lifun án brjóstakrabbameins <sup>b</sup>	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Krabbamein í hinu brjóstinu	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Lifun án þess að meinið taki sig upp annars staðar <sup>c</sup>	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Heildarlifun <sup>d</sup>	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

---

CI = öryggisbil; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = allt rannsóknarþýðið (intention-to-treat).

- a. 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.
- b. 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 af völdum brjóstakrabbameins.
- c. Lifun án þess að meinið komi upp annars staðar er skilgreind sem tímabilið þar til fyrstu merki um að meinið komi upp annars staðar eða andlát af völdum brjóstakrabbameins.
- d. Heildarlifun er skilgreind sem andlát af hvaða orsök sem er.

### 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 Lyfjahvörf**

### Frásog

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 brotthvarf

Exemestan umbrotnar með oxun metýlenhóps í stöðu 6 fyrir tilstilli CYP3A4 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 lifrastarfsemi*

Hjá sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrastarfsemi 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 lifrarþekjufrumum 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 rottum 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 lifrarendsíma, áhrif sem sjást hjá músum en ekki í klínískum rannsóknum. Aukin í tíðni nýrnáplukirtilæxla 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

Magnesíumsterat

Pólýsorbit 80

*Filmuhúð*

Pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 3350

Talkúm

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

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

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/PVC-PVDC 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

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Sími 550 3300

[actavis@actavis.is](mailto:actavis@actavis.is)

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/10/017/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. desember 2010.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. september 2018.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

9. október 2023.

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