

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Exemestan Stada 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med "25" på ena sidan och slät på den motsatta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Exemestan Stada är indicerat för adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos kvinnor efter 2-3 års initial adjuvant tamoxifenbehandling.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och äldre personer

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

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

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

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Dosen behöver ej justeras hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se 5.2).

Pediatrisk population

Rekommenderas ej för behandling av barn och ungdomar.

4.3 Kontraindikationer

Exemestan Stada är kontraindicerat hos

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- pre-menopausala kvinnor
- gravida eller ammande kvinnor.

4.4 Varningar och försiktighet

Exemestan Stada ska inte ges till pre-menopausala kvinnor. Därför ska, om det är kliniskt befogat, det post-menopausala tillståndet bekräftas genom bestämning av LH, FSH och östradiol-nivåer.

Exemestan Stada ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Exemestan Stada sänker östrogennivåerna kraftigt, och minskad bentäthet och ökad frekvens av frakturer har observerats som följd av behandlingen (se avsnitt 5.1). När adjuvant behandling med Exemestan Stada påbörjas ska kvinnor med osteoporos, eller med risk för osteoporos, genomgå en hälsobedömning av bentäten, baserad på aktuella kliniska riktlinjer och praxis. Hos patienter med framskriden sjukdom ska en bedömning av bentätheten (BMD) göras från fall till fall. Även om tillförlitliga data saknas som visar effekten av behandling av minskad bentäthet orsakad av Exemestan Stada, bör patienter som behandlas med exemestan kontrolleras noggrant och behandling eller förebyggande behandling för osteoporos inledas för patienter med förhöjd risk. Patienter som behandlas med Exemestan Stada ska följas noga.

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 (EBC). Kvinnor med D-vitaminbrist bör få tillskott av D-vitamin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro studier visade att läkemedlet metaboliseras via cytokrom P540 (CYP) 3A4 och aldoaketoreduktas (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 singeldos av exemestan 25 mg, reducerades AUC för exemestan med 54 % och C_{max} 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 Stada.

Exemestan ska användas med försiktighet tillsammans med läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och har ett smalt terapeutiskt fönster. Det finns ingen klinisk erfarenhet av samtidig behandling med Exemestan Stada och andra läkemedel mot cancer.

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

Hjälpämnen

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data där gravida fått behandling med Exemestan. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Därför är Exemestan Stada kontraindicerat för gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om exemestan utsöndras i bröstmjolk. Exemestan Stada 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 som nyligen kommit in i postmenopaus, tills postmenopaus är konstaterad (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dåsighet, sömnlöshet, kraftlöshet och yrsel har rapporterats i samband med användning av läkemedlet. Patienter skall informeras att om dessa symtom visar sig, kan den fysiska och/eller mentala förmåga som krävs för att hantera maskiner eller köra bil vara försämrade.

4.8 Biverkningar

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

Av patienter med tidig bröstcancer, som erhållit adjuvant behandling med Exemestan Stada efter initial adjuvant tamoxifenbehandling, avbröt 7,4 % behandlingen på grund av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna var blodvallningar (22 %), ledvärk (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 blodvallningar (14 %) och illamående (12 %).

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

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:

Mindre vanliga

Sällsynta

Ingen känd frekvens

Leukopeni(**)

Trombocytopeni(**)

Minskning av lymfocyter(**)

Immunsystemet:

Mindre vanliga

Överkänslighet

Metabolism och nutrition:

Vanliga

Anorexi

Psykiska störningar:

Mycket vanliga

Vanliga

Sömnlöshet

Depression

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga

Vanliga

Mindre vanliga

Huvudvärk

Yrsel, karpaltunnelsyndrom, parestesi

Somnolens

Blodkärl:

Mycket vanliga

Blodvallningar

Magtarmkanalen:

Mycket vanliga

Vanliga

Illamående

Buksmärtor, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, diarré

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga

Hepatit^(†), kolestatisk hepatit^(†), ökning av leverenzymerna^(†), ökning av bilirubin i blodet^(†), ökning av alkaliskt fosfat i blodet^(†)**Hud och subkutan vävnad:**

Mycket vanliga

Vanliga

Mindre vanliga

Ökad svettning

Hudutslag, alopeci, urtikaria, klåda

Akut generaliserad exantematös pustulos^(†)**Muskuloskeletala systemet och bindväv:**

Mycket vanliga

Vanliga

Led- och muskuloskeletal smärta^(*)

Osteoporos, frakturer

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket vanliga

Vanliga

Mindre vanliga

Trötthet

Smärta, perifert ödem

Asteni

(*)Inkluderar: ledvärk, och sporadisk värk i extremitet, osteoartrit, 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 Stada, särskilt hos patienter med tidigare lymfopeni. Medelvärden av antalet lymfocyter hos dessa patienter förändrades emellertid inte signifikant över tiden och ingen motsvarande ökning av virusinfektioner observerades. Denna effekt 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 (IES), oberoende av samband, rapporterades hos patienter under behandling i studien och upp till 30 dagar efter avslutad behandling.

Biverkning samt sjukdom	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 %)
Yrsel	244 (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 (82,0 %)	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 händelser, inklusive hypertension (9,9 % respektive 8,4 %), hjärtinfarkt (0,6 % respektive 0,2 %) och hjärtsvikt (1,1 % respektive 0,7 %).

I IES-studien förekom hyperkolesterolemi i högre grad i samband med behandling med exemestan jämfört med tamoxifen (3,7 % respektive 2,1 %).

I en annan, dubbel-blind och randomiserad studie, där postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer, lågrisk, 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 (totalt 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 av 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Kliniska prövningar har utförts med exemestan givet 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 symtom är inte känd. Hos råttor och hund observerades dödlighet efter orala engångsdoser motsvarande 2000 respektive 4000 gånger den rekommenderade humana dosen baserat på mg/m². Det finns ingen specifik antidot vid överdosering och behandlingen måste vara symtomatisk. 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; medel vid tumörsjukdomar. ATC-kod: L02BG06

Verkningsmekanism

Exemestan är en irreversibel, steroid aromatashämmare, strukturellt besläktad med det naturligt förekommande ämnet androstendion. Hos post-menopausala kvinnor produceras östrogen primärt genom omvandling av androgener till östrogen 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 post-menopausala 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 post-menopausala bröstcancerpatienter behandlade med en daglig dos på 25 mg, minskade helkroppsb- aromatseringen 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 studie med 4724 post-menopausala patienter med östrogenreceptorstatus eller okänd primär bröstcancer som varit sjukdomsfria efter adjuvant tamoxifenbehandling i 2-3 år, randomiserades till 3 till 2 års behandling med exemestan (25mg/dag) eller tamoxifen (20 eller 30 mg/dag). Den totala tiden för hormonbehandlingen var 5 år.

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 (riskratio 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 (riskratio 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), riskratio 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 (risk-ratio för total överlevnad 0,77; Wald chi-två-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 bisfosfanater).

De huvudsakliga effektresultaten hos hela patientgruppen (intention to treat populationen) och patienter med positiv östrogenreceptorstatus är summerade i nedanstående tabell,

Endpoint	Exemestan	Tamoxifen	Riskratio	p-värde*
Population	Händelser/ N (%)	Händelser/ N (%)	(95 % CI)	
Sjukdomsfri överlevnad ^a				
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
Kontralateral bröstcancer				

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
Bröstcancerfri överlevnad^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
Metastasfri överlevnad^c				
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
Total överlevnad^d				
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

^a Sjukdomsfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer eller död oavsett orsak.

^b Bröstcancerfri överlevnad definieras som första förekomst av lokalt eller distalt recidiv, kontralateral bröstcancer eller död i bröstcancer

^c Metastasfri överlevnads definieras som första förekomst av distalt recidiv eller död i bröstcancer

^d Total överlevnad definieras som död oavsett orsak

Vid ytterligare analys av undergruppen patienter med **östrogen**receptorrecidiv eller okänd status, var riskratio 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 en 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 Stada jämfört med tamoxifen (4,5 % respektive 3,3 %, p =0,038).

Resultat från en 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 (<5mm) hos 54 % av patienterna som behandlades med Exemestan Stada.

Behandling av avancerad bröstcancer

I en randomiserad kollegialt utvärderad kontrollerad klinisk prövning visade Exemestan-behandling 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 förstabehandling för avancerad bröstcancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering 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 ackumulering av exemestan sker efter upprepad dosering.

Metabolism och 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 aromatas.

Mängden läkemedel som utsöndras oförändrat i urinen är 1 % av dosen. Lika stora andelar (40 %) av ¹⁴C-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 svårt 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 svårt 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 celler (kinesisk hamster), i råtthepatocyter eller 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 systematiska exponeringsnivåer jämförbara med dem som uppnåddes hos människa vid 25 mg/dag. Det fanns inga tecken på teratogenicitet.

Karcinogenicitet

I en två-årig karcinogenicitetsstudie på honrättor, observerades inga behandlingsrelaterade tumörer. Studien avslutades vecka 92 på hanrättor på grund av tidig död orsakad av kronisk nefropati. I en två-årig 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 sågs hos mus men inte i kliniska studier. En ökning av incidensen för renalt tubulärt adenom sågs också 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

Tablettkärna:

Mannitol (E421)

Kopovidon

Krospovidon

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-PVdC/Aluminiumblister med:

10, 30, 60, 90, 100 och 120 (blister om 10) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar,

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42212

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-05-28

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-03-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-27