

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Exemestane Pharmacenter 25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg exemestánu.

Pomocné látky so známym účinkom: manitol 90,40 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele až šedobiele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vytlačeným nápisom “E25“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Exemestane Pharmacenter 25 mg je indikovaný na adjuvantnú liečbu invazívneho včasného karcinómu prsníka s pozitívnymi estrogénovými receptormi u žien v postmenopauzálnom stave ako pokračovanie po 2 – 3 rokoch iniciálnej adjuvantnej liečby tamoxifénom.

Exemestane Pharmacenter 25 mg je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu prsníka u žien v prirodzene alebo umelo navodenom postmenopauzálnom stave, u ktorých ochorenie progreduje po antiestrogénovej terapii. U pacientok s karcinómom prsníka s negatívnymi estrogénovými receptormi sa účinnosť liečby nedokázala.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelé a staršie pacientky

Odporúčaná dávka Exemestanu Pharmacenter 25 mg je jedna 25 mg tableta užívaná 1-krát denne, najlepšie po jedle.

U pacientok so včasným karcinómom prsníka má liečba s Exemestanom Pharmacenter 25 mg pokračovať až do zavŕšenia päťročnej kombinovanej sekvenčnej adjuvantnej hormonálnej liečby (tamoxifén nasledovaný Exemestanom Pharmacenter 25 mg) alebo sa ukončí skôr v prípade, že nastane relaps nádoru.

U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka má liečba s Exemestanom Pharmacenter 25 mg pokračovať až do evidentnej progresie tumoru.

U pacientok s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou sa úprava dávky nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Podávanie deťom sa neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

Exemestane Pharmacenter 25 mg je kontraindikovaný u pacientok so známou precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, u premenopauzálnych a gravidných žien alebo dojčiacich žien.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Exemestane Pharmacenter 25 mg sa nemá podávať ženám s premenopauzálnym endokrinným stavom. Preto, ak je to z klinického hľadiska náležité, postmenopauzálny stav má byť potvrdený vyšetrením hladín LH, FSH a estradiolu.

Exemestane Pharmacenter 25 mg sa má obozretne používať u pacientok s poškodením pečene alebo obličiek.

Exemestane Pharmacenter 25 mg je látka silne znižujúca hladinu estrogénu a po jej podaní sa pozoroval úbytok kostnej denzity (BMD) a zvýšenie miery fraktúr (pozri časť 5.1). Pri začatí adjuvantnej liečby Exemestanom Pharmacenter 25 mg si ženy s osteoporózou alebo rizikom vzniku osteoporózy majú dať vyšetriť východiskovú kostnú denzitu podľa v súčasnosti platných klinických pokynov a praxe. U pacientok s pokročilým ochorením sa má ich kostná denzita vyhodnotiť individuálne v každom jednotlivom prípade. Hoci nie sú k dispozícii adekvátne údaje, ktoré by preukázali účinky liekov na liečbu poklesu kostnej denzity spôsobeného Exemestanom Pharmacenter 25 mg, pacientky liečené Exemestanom Pharmacenter 25 mg je potrebné pozorne sledovať a u rizikových pacientok treba začať liečbu alebo profylaxiu osteoporózy.

Pred začiatkom liečby inhibítorom aromatázy je potrebné zvážiť pravidelné stanovenie hladín 25-hydroxy-vitamínu D z dôvodu vysokej prevalencie jeho závažného deficitu u žien s včasným karcinómom prsníka. Ženy s deficitom vitamínu D majú dostávať suplementárnu liečbu vitamínom D.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro údaje ukázali, že liečivo sa metabolizuje cez cytochróm P450 CYP3A4 a aldoketoreduktázy (pozri časť 5.2) a neinhibuje žiadny z hlavných izoenzýmov CYP. V klinickej farmakokinetickej štúdií sa pri špecifickej inhibícii CYP 3A4 ketokonazolom nepreukázal signifikantný vplyv na farmakokinetiku exemestánu.

V interakčnej štúdií s rifampicínom, silným induktorom CYP450, pri dávke 600 mg denne a jednorazovej dávke exemestánu 25 mg, bola AUC exemestánu znížená o 54 % a C_{max} o 41 %. Aj keď klinický význam tejto interakcie nebol vyhodnotený, spoločné podávanie takých liečiv, ako sú rifampicín, antikonvulzíva (napr. fenytoín a karbamazepín) a rastlinné prípravky obsahujúce *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), o ktorých je známe, že indukujú CYP3A4, môže znížiť účinnosť Exemestanu Pharmacenter 25 mg.

Exemestane Pharmacenter 25 mg sa má používať opatrne s liekmi, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A4 a majú úzke terapeutické okno. Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti so súbežnou liečbou Exemestanom Pharmacenter 25 mg spolu s inými protinádorovými liekmi.

Exemestane Pharmacenter 25 mg sa nesmie podávať spolu s liekmi obsahujúcimi estrogény, pretože by mohli potláčať jeho farmakologický účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku Exemestanom Pharmacenter 25 mg. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto je Exemestane Pharmacenter 25 mg kontraindikovaný u gravidných žien.

Dojčenie

Nie je známe, či sa exemestán vylučuje do materského mlieka u ľudí. Exemestane Pharmacenter 25 mg sa nemá podávať dojčiacim ženám.

Ženy v perimenopauzálnom období alebo vo fertilnom veku

Lekár má prediskutovať potrebu používania adekvátnej antikoncepcie u žien, ktoré môžu otehotnieť, vrátane žien v perimenopauze alebo u ktorých práve nastala menopauza, pokiaľ sa úplne nepotvrdí ich postmenopauzálny stav (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Exemestán má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri užívaní exemestánu boli zaznamenané ospalosť, somnolencia, asténia a závraty. Pacientky majú byť poučené, že ak sa objavia tieto účinky, ich fyzické a/alebo psychické schopnosti potrebné pre obsluhu strojov alebo vedenie vozidla môžu byť znížené.

4.8 Nežiaduce účinky

Exemestane Pharmacenter 25 mg bol všeobecne dobre tolerovaný vo všetkých klinických štúdiách vykonávaných so štandardnou dávkou 25 mg exemestánu denne a nežiaduce účinky boli zväčša mierneho až stredne ťažkého stupňa.

Percentuálny podiel ukončenia liečby kvôli nežiaducim účinkom bol 7,4 % u pacientok so včasným karcinómom prsníka, ktorým bol Exemestane Pharmacenter 25 mg podávaný v rámci adjuvantnej liečby následne po iniciálnej adjuvantnej liečbe tamoxifénom. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi účinkami boli návaly horúčavy (22 %), bolesti kĺbov (18 %) a únava (12 %).

Percentuálny podiel ukončenia liečby kvôli nežiaducim účinkom bol v celkovej populácii pacientok s pokročilým karcinómom prsníka 2,8 %. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi účinkami boli návaly horúčavy (14 %) a nauzea (12 %).

Väčšinu nežiaducich reakcií možno pripísať bežným farmakologickým dôsledkom nedostatku estrogénu (napr. návaly horúčavy).

Nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie výskytu.

Frekvencie výskytu sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Veľmi časté	Leukopénia (**)
Časté	Trombocytopénia (**)
Neznáme	Znížený počet lymfocytov (**)

Poruchy imunitného systému:

Menej časté	Hypersenzitivita
-------------	------------------

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté	Anorexia
-------	----------

Psychické poruchy:

Veľmi časté	Depresia, nespavosť
-------------	---------------------

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté	Bolesť hlavy, závrat
Časté	Syndróm karpálneho tunela, parestézia
Zriedkavé	Ospalosť

Poruchy ciev:

Veľmi časté	Návaly horúčavy
-------------	-----------------

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté	Bolesť brucha, nauzea
Časté	Vracanie, zápcha, hnačka, dyspepsia

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi časté	Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, zvýšený krvný bilirubín, zvýšená krvná alkalická fosfatáza
Zriedkavé	Hepatitída ^(†) , cholestatická hepatitída ^(†)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi časté	Zvýšené potenie
Časté	Vypadávanie vlasov, vyrážky, urtikária, pruritus
Zriedkavé	Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza ^(†)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Veľmi časté	Bolesti kĺbov a kostrového svalstva ^(*)
Časté	Osteoporóza, fraktúry

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Veľmi časté	Bolesť, únava
Časté	Periférny edém, asténia

(*) Zahŕňa: bolesť kĺbov a menej častú bolesť končatín, osteoartritídu, bolesti v krížoch, artritídu, bolesti svalov a stuhnutosť kĺbov.

(**) U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka sa zriedkavo zaznamenala trombocytopénia a leukopénia. Približne u 20 % pacientok liečených Exemestanom Pharmacenter 25 mg, predovšetkým u pacientok s predtým existujúcou lymfopéniou, sa pozorovalo príležitostné zníženie lymfocytov; priemerné

hodnoty lymfocytov sa však u týchto pacientok časom významne nemenili a nepozorovalo sa ani žiadne zodpovedajúce zvýšenie vírusových infekcií. Tieto účinky sa nepozorovali u pacientok liečených v štúdiách s včasným karcinómom prsníka.

(†) Frekvencia vypočítaná podľa vzorca 3/X.

Nižšie uvedená tabuľka zo štúdie zameranej na včasný karcinóm prsníka (Intergroup Exemestane Study, IES) ukazuje frekvenciu výskytu vopred stanovených nežiaducich účinkov a ochorení (bez ohľadu na ich kauzalitu) udávanú pacientkami v priebehu experimentálnej liečby a nasledujúcich 30 dní od jej skončenia.

Nežiaduce účinky a ochorenia	exemestán (N = 2249)	tamoxifén (N = 2279)
Návaly horúčavy	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Únava	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Bolesti hlavy	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Nespavosť	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Zvýšené potenie	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynekologické ťažkosti	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Závraty	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Nauzea	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporóza	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Krvácanie z pošvy	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Ďalší primárny karcinóm	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Vracanie	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Poruchy zraku	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Tromboembolizmus	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Fraktúry z osteoporózy	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Infarkt myokardu	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

V IES štúdií bola frekvencia výskytu ischemických srdcových udalostí v liečebnom ramene s exemestánom 4,5 % a s tamoxifénom 4,2 %. Nebol zaznamenaný významný rozdiel v jednotlivých kardiovaskulárnych udalostiach vrátane hypertenzie (9,9 % verus 8,4 %), infarktu myokardu (0,6 % verus 0,2 %) a zlyhania srdca (1,1 % verus 0,7 %).

V IES štúdií sa s exemestánom spája vyššia incidencia hypercholesterolémie (3,7 %) v porovnaní s tamoxifénom (2,1 %).

V separátnej dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka s nízkym rizikom liečených s exemestánom (N=73) alebo placebom (N=73) po dobu 24 mesiacov, sa s exemestánom spája v priemere 7 – 9 % stredné zníženie plazmatického HDL-cholesterolu oproti 1 % zvýšeniu s placebom. V exemestánovej skupine sa tiež pozorovalo 5 – 6 % zníženie apolipoproteínu A1 oproti 0 – 2 % s placebom. Účinok na ostatné analyzované lipidové parametre (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly, apolipoproteín-B a apolipoproteín-a) bol veľmi podobný u oboch liečebných skupín. Klinický význam týchto výsledkov nie je jasný.

V IES štúdií bol vred žalúdka pozorovaný vo vyššej frekvencii v ramene s exemestánom (0,7 %) ako s tamoxifénom (< 0,1 %). Väčšina pacientok liečená exemestánom s vredom žalúdka dostávala súbežnú liečbu s nesteroidnými protizápalovými liekmi a/alebo túto liečbu dostávala v minulosti.

Nežiaduce reakcie z postmarketingových skúseností

Poruchy pečene a žlčových ciest: hepatitída, cholestatická hepatitída.

Pretože reakcie sú hlásené dobrovoľne z populácie neznámej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo stanoviť kauzálny vzťah k expozícii liekom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Klinické štúdie s exemestánom sa robili až do dávky 800 mg podávanej v jednotlivej dávke zdravým dobrovoľníckam a až do 600 mg denne podávaných ženám po menopauze s pokročilým karcinómom prsníka; tieto dávky boli dobre tolerované. Jednorazová dávka exemestánu, ktorá by mohla viesť k život ohrozujúcim prejavom, nie je známa. U potkanov a psov sa úmrtnosť zaznamenala po jednorazovej perorálnej dávke zodpovedajúcej 2 000 až 4 000-násobku odporúčanej dávky u ľudí na základe výpočtu v mg/m². Pri predávkovaní neexistuje špecifické antidotum a liečba musí byť symptomatická. Odporúča sa všeobecná podporná liečba vrátane častého sledovania základných životných funkcií a starostlivé sledovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: steroidný inhibítor aromatázy, cytostatikum
ATC kód: L02BG06

Mechanizmus účinku

Exemestán je ireverzibilný steroidný inhibítor aromatázy, štruktúrou podobný prirodzenému substrátu androstendiónu. U postmenopauzálnych žien vznikajú estrogény predovšetkým konverziou z androgénov na estrogény pôsobením enzýmu aromatázy v periférnych tkanivách. Potlačenie syntézy estrogénov inhibíciou aromatázy je efektívnou a selektívnou liečbou hormonálne dependentného karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien. U postmenopauzálnych žien perorálne podaný exemestán významne znižoval sérovú koncentráciu estrogénov začínajúc dávkou 5 mg, dosahujúc maximálnu supresiu (> 90 %) pri dávke 10 – 25 mg. U postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka liečených dávkou 25 mg denne sa celková aromatizácia v tele redukuje o 98 %.

Exemestán nevykazuje žiadnu progesterónovú alebo estrogénovú aktivitu. Pozorovaná bola mierna androgénna aktivita, pravdepodobne z dôvodu 17-hydroderivátu, hlavne pri vysokých dávkach. V štúdiách s viacnásobným denným dávkovaním exemestán nemal preukázateľný účinok na biosyntézu kortizolu alebo aldosterónu v nadobličkách, meranú pred stimuláciou ACTH alebo po nej, čím sa demonštrovala jeho selektivita, čo sa týka ostatných enzýmov zahrnutých v procese syntézy steroidov.

Náhrada glukokortikoidov alebo mineralokortikoidov nie je preto potrebná. Boli pozorované od dávky nezávislé mierne zvýšenia sérových hladín LH a FSH aj pri nízkom dávkovaní: tento účinok sa však pre túto farmakologickú skupinu očakáva a je pravdepodobne výsledkom spätnej väzby na úrovni hypofýzy vo vzťahu k redukcii hladiny estrogénov, ktoré stimulujú hypofýzovú sekréciu gonadotropínov aj u postmenopauzálnych žien.

Klinická účinnosť a bezpečnosť**Adjuvantná liečba včasného karcinómu prsníka**

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií (IES) uskutočnenej na 4 724 postmenopauzálnych pacientkach s primárnym karcinómom prsníka s pozitívnymi alebo neznámymi estrogénovými receptormi boli pacientky, ktoré ostali bez choroby po podstúpení adjuvantnej liečby tamoxifénom po dobu 2 až 3 rokov randomizované do 2 liečebných ramien: 3 až 2 roky exemestán (25 mg/deň) alebo tamoxifén (20 alebo 30 mg/deň), aby zavŕšili celú 5-ročnú hormonálnu liečbu.

IES medián sledovania 52 mesiacov

Po mediáne trvania liečby približne 30 mesiacoch a mediáne sledovania približne 52 mesiacov výsledky ukázali, že sekvenčná liečba exemestánom po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom bola spojená so štatisticky významným zlepšením prežívania bez ochorenia (Disease Free Survival – DFS) v porovnaní s pokračovaním v liečbe tamoxifénom. Analýza ukázala, že v pozorovanom období štúdie exemestán znížil riziko recidívy karcinómu prsníka o 24 % v porovnaní s tamoxifénom (miera rizika - hazard ratio 0,76; p = 0,00015). Prospešný účinok exemestánu v porovnaní s tamoxifénom čo sa DFS týka, bol zjavný bez ohľadu na stav uzlín alebo predchádzajúcu chemoterapiu.

Exemestán tiež signifikantne znížil riziko vzniku kontralaterálneho karcinómu prsníka (miera rizika 0,57, p = 0,04158).

V celej skúšanej populácii sa pozoroval trend zlepšenia celkového prežívania u exemestánu (222 úmrtí) v porovnaní s tamoxifénom (262 úmrtí) s mierou rizika 0,85 (log-rank test: p = 0,07362), čo predstavuje 15 % zníženie rizika úmrtia v prospech exemestánu. Štatisticky významné 23 % zníženie rizika úmrtia (miera rizika pre celkové prežívanie 0,77; Wald chi-square test: p = 0,0069) sa pozorovalo u exemestánu v porovnaní s tamoxifénom, ak sa upravili vopred špecifikované prognostické faktory (t.j. stav estrogénových receptorov (ER status), stav uzlín, predchádzajúca chemoterapia, používanie HRT a bisfosfonátov).

Hlavné 52-mesačné výsledky týkajúce sa účinnosti u všetkých pacientok (populácia podľa liečebného zámeru -intention to treat population) a u pacientok s pozitívnymi estrogénovými receptormi (ER+)

Cieľ Populácia	Exemestán počet udalostí/N (%)	Tamoxifén počet udalostí/N (%)	Miera rizika – HR (95 % CI)	p-hodnota*
Prežívanie bez ochorenia^a				
Všetky pacientky	354 /2352 (15,1 %)	453 /2372 (19,1 %)	0,76 (0,67 – 0,88)	0,00015
Pacientky s ER+	289 /2023 (14,3 %)	370 /2011 (18,3 %)	0,75 (0,65 – 0,88)	0,00030
Kontralaterálny karcinóm prsníka				
Všetky pacientky	20 /2352 (0,9 %)	35 /2372 (1,5 %)	0,57 (0,33 – 0,99)	0,04158
Pacientky s ER+	18 /2023 (0,9 %)	33 /2021 (1,6 %)	0,54 (0,30 – 0,95)	0,03048
Prežívanie bez karcinómu prsníka^b				
Všetky pacientky	289 /2352 (12,3 %)	373 /2372 (15,7 %)	0,76 (0,65 – 0,89)	0,00041
Pacientky s ER+	232 /2023 (11,5 %)	305 /2021 (15,1 %)	0,73 (0,62 – 0,87)	0,00038
Prežívanie bez vzdialenej recidívy^c				
Všetky pacientky	248 /2352 (10,5 %)	297 /2372 (12,5 %)	0,83 (0,70 – 0,98)	0,02621
Pacientky s ER+	194 /2023 (9,6 %)	242 /2021 (12,0 %)	0,78 (0,65 – 0,95)	0,01123
Celkové prežívanie^d				

Všetky pacientky	222 /2352 (9,4 %)	262 /2372 (11,0 %)	0,85 (0,71 – 1,02)	0,07362
Pacientky s ER+	178 /2023 (8,8 %)	211 /2021 (10,4 %)	0,84 (0,68 – 1,02)	0,07569

* Log-rank test; pacientky s ER+ = pacientky s pozitívnymi estrogénovými receptormi;

^a Prežívanie bez ochorenia je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny;

^b Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka;

^c Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka;

^d Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.

V ďalšej analýze podskupiny pacientok s pozitívnymi **estrogénovými** receptormi alebo receptormi s neznámym stavom, bola neupravená miera rizika celkového prežívania 0,83 (log-rank test: $p=0,04250$), predstavujúca klinicky a štatisticky významné 17 % zníženie rizika úmrtia.

Výsledky z IES podštúdie o štruktúre kostí preukázali, že u žien liečených exemestánom po 2- až 3-ročnej liečbe tamoxifénom nastalo mierne zníženie denzity kostných minerálov. V celkovej štúdii bola vyhodnotená incidencia liečby nečakaných fraktúr počas 30 mesiacov doby liečby vyššia u pacientok liečených exemestánom (4,5 %) v porovnaní s tamoxifénom (3,3 %, $p=0,038$).

Výsledky z IES endometriálnej podštúdie ukazujú, že po 2 rokoch liečby bol medián zmenšenia hrúbky endometria 33 % u pacientok liečených exemestánom, zatiaľ čo u pacientok liečených tamoxifénom sa neprejavila žiadna významná zmena. Zhrubnutie endometria hlásené na začiatku liečby v štúdii sa vrátilo do normálneho stavu (< 5 mm) u 54 % pacientok liečených exemestánom.

IES medián sledovania 87 mesiacov

Po mediáne trvania liečby približne 30 mesiacov a mediáne sledovania približne 87 mesiacov výsledky ukázali, že sekvenčná liečba exemestánom po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom bola spojená s klinicky a štatisticky významným zlepšením prežívania bez ochorenia (DFS) v porovnaní s pokračovaním v liečbe tamoxifénom. Výsledky ukázali, že exemestán v pozorovanom období štúdie významne znížil riziko recidívy karcinómu prsníka o 16 % v porovnaní s tamoxifénom (miera rizika 0,84; $p = 0,002$).

Celkovo bol zjavný prospešný účinok exemestánu v porovnaní s tamoxifénom, pokiaľ ide o DFS, a to bez ohľadu na stav uzlín alebo predchádzajúcu chemoterapiu alebo hormonálnu liečbu. Štatistická významnosť nebola zachovaná v niektorých podskupinách s malou veľkosťou vzorky. Tie preukázali trend uprednostňujúci exemestán u pacientov s viac ako 9 pozitívnymi uzlinami alebo predchádzajúcou chemoterapiou CMF. U pacientov s neznámym stavom uzlín, s inou predchádzajúcou chemoterapiou, ako aj s neznámy/chýbajúcim statusom predchádzajúcou hormonálnou liečbou sa pozoroval štatisticky významný trend uprednostňujúci tamoxifén.

Okrem toho exemestán tiež významne predĺžil prežívanie bez karcinómu prsníka (miera rizika 0,82, $p = 0,00263$) a prežívanie bez vzdialenej recidívy (miera rizika 0,85, $p = 0,02425$).

Exemestán tiež znižuje riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka, hoci tento účinok už nebol štatisticky významný v tomto pozorovanom období štúdie (miera rizika 0,74, $p = 0,12983$). V populácii celej štúdie sa pozoroval u exemestánu trend zlepšenia celkového prežívania (373 úmrtí) v porovnaní s tamoxifénom (420 úmrtí) s mierou rizika 0,89 (log-rank test: $p = 0,07362$), čo predstavuje 11 %-né zníženie rizika úmrtia v prospech exemestánu. V populácii celej štúdie sa štatisticky významné 18 %-né zníženie rizika úmrtia (miera rizika celkového prežívania 0,82; test Wald chi square: $p = 0,0082$) u exemestánu

v porovnaní s tamoxifénom pozorovalo pri úprave vopred špecifikovaných prognostických faktorov (t.j. ER status, stav uzlín, predchádzajúca chemoterapia, používanie HRT a bisfosfonátov).

V ďalšej analýze podskupiny pacientok s pozitívnymi estrogénovými receptormi alebo receptormi s neznámym statusom bola neupravená miera rizika celkového prežívania 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), čo predstavuje klinicky i štatisticky významné 14 %-né zníženie rizika úmrtia.

Výsledky z podštúdie o štruktúre kostí preukázali, liečba exemestánom po dobu 2 až 3 rokov, nasledujúca po 2 až 3-ročnej liečbe tamoxifénom zvyšuje úbytok kostnej hmoty počas liečby (priemerná percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote pre BMD po 36 mesiacoch: -3,37 [chrbtica], -2,96 [bedro] pre exemestán a -1,29 [chrbtica], -2,02 [bedro], pre tamoxifén). Avšak ku koncu 24-mesačného obdobia po ukončení liečby boli minimálne rozdiely v zmene BMD od východiskových hodnôt u oboch liečebných skupín, pričom skupina s tamoxifénom mala mierne väčšie konečné zníženie BMD vo všetkých miestach (priemerná percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote pre BMD po 24 mesiacoch po ukončení liečby -2,17 [chrbtica], -3,06 [bedro] pre exemestán a -3,44 [chrbtica], -4,15 [bedro] pre tamoxifén).

Celkový počet zlomenín hlásených počas liečby a počas ďalšieho sledovania bol významne vyšší v skupine s exemestánom v porovnaní s tamoxifénovou skupinou (169 [7,3 %] oproti 122 [5,2 %], $p = 0,004$), avšak nebol zaznamenaný rozdiel v počte zlomenín v dôsledku osteoporózy.

IES s finálnou dobou sledovania 119 mesiacov

Po dobe liečby s mediánom približne 30 mesiacov a po následnom sledovaní s mediánom približne 119 mesiacov výsledky preukázali, že následná liečba s exemestánom po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom sa spája s klinicky a štatisticky signifikantným zlepšením doby prežívania bez choroby v porovnaní s výsledkami pri pokračovaní v liečbe tamoxifénom. Analýza dokázala, že v sledovanom období štúdie exemestán znižoval riziko recidívy karcinómu prsníka o 14 % v porovnaní s tamoxifénom (miera rizika 0,86, $p = 0,00393$). Prospešný účinok exemestánu v porovnaní s tamoxifénom, čo sa týka doby prežívania bez choroby, bol zjavný bez ohľadu na stav uzlín alebo predchádzajúcu chemoterapiu.

Exemestán tiež signifikantne predlžoval dobu prežívania bez karcinómu prsníka (miera rizika 0,83, $p < 0,00152$) a prežívania bez vzdialenej recidívy (miera rizika 0,86, $p = 0,02213$). Exemestán tiež znižoval riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka, ale tento účinok však už nebol štatisticky signifikantný (miera rizika 0,75, $p = 0,10707$).

V celej študovanej populácii sa celkové prežívanie v týchto dvoch skupinách nelíšilo, pričom došlo k 467 úmrtiam (19,9 %) v skupine s exemestánom a k 510 úmrtiam (21,5 %) v skupine s tamoxifénom (miera rizika 0,91, $p = 0,15737$, bez úpravy pre multiplicitné testovanie). U podskupiny pacientok s pozitívnym alebo neznámym nálezom expresie estrogénového receptora bola neupravená miera rizika celkového prežívania 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) v skupine s exemestánom v porovnaní so skupinou s tamoxifénom.

V celej študovanej populácii sa pozorovalo štatisticky signifikantné 14 % zníženie rizika úmrtia (miera rizika pre celkové prežívanie 0,86; Waldov chi square test: $p = 0,0257$) pre exemestán v porovnaní s tamoxifénom, keď sa upravilo vo vzťahu k vopred špecifikovaným prognostickým faktorom (tzn. ER stav, stav uzlín, predchádzajúca chemoterapia, používanie HRT a užívanie bisfosfonátov).

U pacientok liečených exemestánom sa pozoroval nižší výskyt iných druhov (neprsníkových) primárnych karcinómov v porovnaní s pacientkami liečenými len tamoxifénom (9,9 % oproti 12,4 %).

V hlavnej štúdii, v ktorej bol u všetkých účastníkov medián doby následného sledovania 119 mesiacov (0 – 163,94) a medián liečby exemestánom 30 mesiacov (0 – 40,41), bol výskyt zlomenín kostí hlásený u 169 (7,3 %) pacientok v skupine s exemestánom v porovnaní so 122 (5,2 %) pacientkami v skupine s tamoxifénom ($p = 0,004$).

Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka (ITT)				
	Počet príhod		Miera rizika (HR)	
	exemestán	tamoxifén	miera rizika	p-hodnota
Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 34,5 mesiacov				
Prežívanie bez choroby ^a	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58 – 0,82)	0,00003
Prežívanie bez karcinómu prsníka ^b	171	262	0,65 (95 % CI: 0,54 – 0,79)	< 0,00001
Kontralaterálny karcinóm prsníka	8	25	0,32 (95 % CI: 0,15 – 0,72)	0,00340
Prežívanie bez vzdialenej recidívy ^c	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56 – 0,86)	0,00083
Celkové prežívanie ^d	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67 – 1,10)	0,22962
Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 52 mesiacov				
Prežívanie bez choroby ^a	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67 – 0,88)	0,00015
Prežívanie bez karcinómu prsníka ^b	289	373	0,76 (95 % CI: 0,65 – 0,89)	0,00041
Kontralaterálny karcinóm prsníka	20	35	0,57 (95 % CI: 0,33 – 0,99)	0,04158
Prežívanie bez vzdialenej recidívy ^c	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70 – 0,98)	0,02621
Celkové prežívanie ^d	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71 – 1,02)	0,07362
Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 87 mesiacov				
Prežívanie bez choroby ^a	552	641	0,84 (95 % CI: 0,75 – 0,94)	0,002
Prežívanie bez karcinómu prsníka ^b	434	513	0,82 (95 % CI: 0,72 – 0,94)	0,00263
Kontralaterálny karcinóm prsníka	43	58	0,74 (95 % CI: 0,50 – 1,10)	0,12983
Prežívanie bez vzdialenej recidívy ^c	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74 – 0,98)	0,02425
Celkové prežívanie ^d	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77 – 1,02)	0,08972
Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 119 mesiacov				
Prežívanie bez choroby ^a	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77 – 0,95)	0,00393
Prežívanie bez karcinómu prsníka ^b	517	608	0,83 (95 % CI: 0,74 – 0,93)	0,00152
Kontralaterálny karcinóm prsníka	57	75	0,75 (95 % CI: 0,53 – 1,06)	0,10707
Prežívanie bez vzdialenej recidívy ^c	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75 – 0,98)	0,02213
Celkové prežívanie ^d	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81 – 1,04)	0,15737

Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka (ITT)				
	Počet príhod		Miera rizika (HR)	
	exemestán	tamoxifén	miera rizika	p-hodnota
CI = interval spoľahlivosti; IES = medziskupinová štúdia s exemestánom; ITT = intention-to-treat.				
^a Prežívanie bez choroby je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny.				
^b Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.				
^c Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.				
^d Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.				

Liečba pokročilého karcinómu prsníka

V randomizovanej, vzájomne hodnotenej, kontrolovanej klinickej štúdií exemestán pri dennej dávke 25 mg preukázal štatisticky významné predĺženie prežívania, času do progresie choroby (Time to Progression – TTP) a času do zlyhania liečby (Time to Treatment Failure – TTF) v porovnaní so štandardnou hormonálnou liečbou s megestrol acetátom u postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka, ktorý progredoval po liečbe alebo počas liečby tamoxifénom podávaným buď ako adjuvantná liečba alebo ako liečba v prvej línii pokročilého ochorenia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Exemestanu Pharmacenter 25 mg sa exemestán rýchle absorbuje. Frakcia dávky, ktorá sa absorbuje z tráviaceho traktu, je vysoká. Absolútna biologická dostupnosť u ľudí nie je známa, aj keď sa predpokladá, že je limitovaná rozsiahlou metabolizáciou v rámci prvého prechodu pečeniou. Výsledkom podobného účinku bola 5 % absolútna biologická dostupnosť u potkanov a psov. Po podaní jednorazovej dávky 25 mg sa dosiahnu maximálne plazmatické hladiny 18 ng/ml po 2 hodinách. Súčasné užívanie s jedlom zvyšuje biologickú dostupnosť o 40 %.

Distribúcia

Distribučný objem exemestánu, nekorigovaný pre biologickú dostupnosť po perorálnom podaní, je cca 20 000 l. Kinetika je lineárna a terminálny polčas eliminácie je 24 hodín. Väzba na plazmatické proteíny je 90 % a nezávisí od celkovej koncentrácie. Exemestán ani jeho metabolity sa neviažu na červené krvinky.

Exemestán sa nekumuluje neočakávaným spôsobom po opakovanom podávaní dávok.

Eliminácia

Exemestán sa metabolizuje oxidáciou metylénovej skupiny na pozícii 6 cez CYP 3A4 izoenzým a/alebo redukciou 17-ketoskupiny prostredníctvom aldoketoreduktázy, po ktorej nasleduje konjugácia. Klírens exemestánu nekorigovaný pre biologickú dostupnosť po perorálnom podaní je cca 500 l/hod.

Metabolity sú buď inaktívne, alebo majú menšiu aktivitu v inhibícii aromatázy ako pôvodná zlúčenina. Množstvo nezmeneného lieku vylúčeného močom je 1 % dávky. ¹⁴C - značený exemestán sa vylúčil do jedného týždňa v približne rovnakom množstve močom aj stolicou (40 %).

Osobitné skupiny pacientok

Vek

Nezaznamenala sa významná korelácia medzi systémovou expozíciou exemestánu a vekom pacientok.

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) bola systémová expozícia exemestánu 2-krát vyššia ako u zdravých dobrovoľníčov. Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu nie je potrebné uvažovať o zmene dávkovania.

Porucha funkcie pečene

U pacientok so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene je expozícia exemestánu 2 - 3 krát vyššia ako u zdravých dobrovoľníčov. Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu nie je potrebné uvažovať o zmene dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie: Výsledky z toxikologických štúdií s opakovaným podávaním exemestánu potkanom a psom, ako napr. účinky na pohlavné a prídavné orgány, sa vo všeobecnosti pripísali farmakologickej aktivite exemestánu. Iné toxické účinky (na pečeň, obličky alebo centrálnu nervovú sústavu) sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnu ľudskú expozíciu, z čoho vyplýva ich malý význam pre klinické použitie.

Mutagenita: Exemestán nebol genotoxický pri baktériách (Amesov test), vo V79 bunkách čínskeho škrečka, v potkaních hepatocytoch alebo pri myšacej mikronukleárnej skúške. Hoci exemestán bol klastogenický v lymfocytoch *in vitro*, nebol klastogenický v dvoch štúdiách *in vivo*.

Reprodukčná toxikológia: Exemestán bol embryotoxický u potkanov a králikov po systémovej expozícii hladinami podobnými tými, aké sa získajú u ľudí pri dávkach 25 mg/deň. Teratogenita nebola zistená.

Karcinogenita: V dvojročnej štúdií na karcinogenitu u potkaních samíc neboli pozorované žiadne tumory súvisiace s liečbou. U potkaních samcov sa štúdiá ukončila v 92. týždni z dôvodu včasného úhynu pre chronickú nefropatiu. V dvojročnej štúdií na karcinogenitu u myší bol pozorovaný zvýšený výskyt nádorov pečene u oboch pohlaví pri stredných a vysokých dávkach (150 a 450 mg/kg/deň). Tento nález pravdepodobne súvisí s indukciou pečeňových mikrozomálnych enzýmov, pričom tento účinok bol pozorovaný u myší, ale nie v klinických štúdiách. Nárast výskytu obličkových tubulárnych adenómov sa zistil u myších samcov pri vysokej dávke (450 mg/kg/deň). Táto zmena sa považuje za typickú pre druh a pohlavie a vyskytla sa pri dávke, ktorá predstavuje 63-násobne väčšiu expozíciu ako pri ľudskej terapeutickú dávke. Ani jeden z týchto pozorovaných účinkov sa nepovažuje za klinicky významný pre liečbu pacientok exemestánom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

manitol
celulóza, mikrokryštalická
krospovidón
karboxymetylškrob A, sodná soľ
hypromelóza E5
polysorbát 80
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza 6cp (E464)

makrogol (400)

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompability

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Exemestane Pharmacenter 25 mg tablety sú zabalené v bielom nepriehľadnom PVC/PVdC/hliníkovom blistri.

Veľkosť balenia:

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 a 120 tabliet v blistrových baleniach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmevid s.r.o., Kremnická 26, 851 01 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0359/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júna 2010

Dátum predĺženia registrácie: 14. septembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023