

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Astexana 25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

exemestán

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg exemestánu (exemestanum).

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 40,40 mg manitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až špinavobiela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s vyznačeným „25“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Astexana je indikovaná na liečbu pokročilého karcinómu prsníka u žien v prirodzene alebo umelo navodenom postmenopauzálnom stave, u ktorých choroba pokračuje napriek antiestrogénovej terapii. U pacientok s karcinómom prsníka s negatívnymi estrogénovými receptormi sa účinnosť liečby nedokázala.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelé a staršie pacientky:

Odporúčaná dávka Astexany je jedna filmom obalená tableta (25 mg) perorálne 1-krát denne po jedle.

U pacientok so včasným karcinómom prsníka má liečba Astexanou pokračovať až do završenia 5-ročnej kombinovanej sekvenčnej adjuvantnej hormonálnej liečby (tamoxifén a po ňom Astexana) alebo sa ukončí skôr, ak nastane recidíva nádoru.

U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka má liečba Astexanou pokračovať až do evidentnej progresie nádoru.

U pacientok s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou nie je potrebné upraviť dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie u detí a dospievajúcich sa neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

Astexana tablety sú kontraindikované u pacientok so známou precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, u premenopauzálnych žien a u gravidných alebo dojčiacich žien.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Astexana sa nemá podávať ženám s premenopauzálnym endokrinným stavom. Ak je to z klinického hľadiska opodstatnené, postmenopauzálny stav sa má potvrdiť vyšetrením hladín LH, FSH a estradiolu.

Astexana sa má používať obozretne u pacientok s poruchou pečene alebo obličiek.

Astexana je liek, ktorý značne znižuje hladinu estrogénu a po jej podaní sa pozoroval úbytok kostnej denzity a zvýšený výskyt fraktúr (pozri časť 5.1).

Na začiatku adjuvantnej liečby Astexanou 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 (bone mineral density, BMD) vyhodnotiť individuálne v každom jednotlivom prípade.

Hoci nie sú k dispozícii adekvátne údaje, ktoré by preukázali účinky liekov na liečbu poklesu kostnej denzity spôsobeného Astexanou, pacientky liečené Astexanou 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 (early breast cancer – EBC). Ženy s deficitom vitamínu D majú dostávať suplementárnu liečbu vitamínom D.

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

Tento liek obsahuje manitol. Môže mať mierny laxatívny účinok.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro sa dokázalo, že sa liečivo metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP)3A4 a aldoketoreduktáz (pozri časť 5.2) a neinhibuje žiadny z hlavných izoenzýmov CYP. V klinickej farmakokinetickej štúdií sa pri špecifickej inhibícii CYP 3A4 ketokonazolom nepreukázal významný vplyv na farmakokinetiku exemestánu.

V interakčnej štúdií s rifampicínom, silným induktorom CYP450, sa pri dávke exemestánu 600 mg denne a jednorazovej dávke exemestánu 25 mg AUC exemestánu znížila o 54 % a C_{max} o 41 %. Aj keď sa klinický význam tejto interakcie nehodnotil, súbežné podávanie liečiv, ktoré indukujú CYP3A4, ako rifampicín, antikonvulzíva (napr. fenytoín a karbamazepín) a rastlinné prípravky obsahujúce *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), môže znížiť účinnosť Astexany.

Opatrnosť je potrebná, ak sa Astexana podáva zároveň s liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a majú úzke terapeutické okno. Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti so súbežným použitím Astexany s inými liekmi proti rakovine.

Astexana sa nesmie podávať spolu s liekmi obsahujúcimi estrogény, pretože by mohli potláčať jej farmakologický účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Klinické údaje o expozícii gravidných žien exemestánu nie sú dostupné. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Preto je Astexana u gravidných žien kontraindikovaná.

Laktácia

Nie je známe, či sa exemestán vylučuje do ľudského mlieka. Astexana sa nemá podávať dojčiacim ženám.

Ženy v perimenopauze alebo vo fertilnom veku

Je potrebné, aby lekár vysvetlil potrebu vhodnej antikoncepcie ženám, ktoré môžu otehotnieť, vrátane žien v perimenopauze alebo žien, ktoré sa nedávno dostali do postmenopauzy, pokiaľ sa u nich postmenopauza jednoznačne nepotvrdí (pozri časť 4.3 Kontraindikácie a 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

V súvislosti s použitím lieku sa zaznamenala ospalosť, somnolencia, asténia a závraty. Pacientky treba poučiť, že ak sa tieto účinky objavia, ich fyzické a/alebo psychické schopnosti potrebné na obsluhu strojov alebo vedenie vozidla môžu byť znížené.

4.8 Nežiaduce účinky

Vo všetkých klinických štúdiách sa exemestán v štandardnej dávke 25 mg/deň vo všeobecnosti dobre znášala a nežiaduce účinky boli zväčša mierne až stredne závažné.

Kvôli nežiaducim účinkom zo štúdií vystúpilo 7,4 % pacientok so včasným karcinómom prsníka, ktorým sa exemestán podával v rámci adjuvantnej liečby po iniciálnej liečbe tamoxifénom. Medzi najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie patrili návaly horúčavy (22 %), bolesť kĺbov (18 %) a únava (16 %).

Kvôli nežiaducim účinkom zo štúdií vystúpilo 2,8 % pacientok s pokročilým karcinómom prsníka. Medzi najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie patrili návaly horúčavy (14 %) a nevoľnosť (12 %).

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

Nižšie sú uvedené nežiaduce účinky z klinických štúdií a po uvedení lieku na trh, zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie výskytu.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

<i>Menej časté</i>	Leukopénia (**)
<i>Zriedkavé</i>	Trombocytopénia (**)
<i>Neznáme</i>	Znížený počet lymfocytov (**)

Poruchy imunitného systému:

Menej časté Hypersenzitivita

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté Anorexia

Psychické poruchy:

Veľmi časté Nespavosť

Časté Depresia

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté Bolesť hlavy

Časté Závraty, syndróm karpálneho tunela, parestézia

Menej časté Somnolencia

Poruchy ciev:

Veľmi časté Návaly horúčavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté Nauzea

Časté Bolesť brucha, vracanie, zápcha, dyspepsia, hnačka

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté Hepatitída^(†), cholestatická hepatitída^(†), zvýšenie pečeňových enzýmov^(†), zvýšenie bilirubínu v krvi^(†), zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi^(†)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Veľmi časté Zvýšené potenie

Časté Vyrážky, vypadávanie vlasov, žihľavka, svrbenie

Menej časté Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza^(†)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Veľmi časté Bolesť kĺbov a bolesti svalov a kostry^(*)

Časté Osteoporóza, fraktúra

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Veľmi časté Únava

Časté Bolesť, periférny edém

Menej časté Asténia

(*) Zahŕňa: artralgiu a menej častú bolesť končatín, osteoartritídu, bolesť chrbta, artritídu, myalgiu a stuhnutosť kĺbov.

(**)U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka sa trombocytopénia a leukopénia zaznamenali zriedkavo. Občasný úbytok lymfocytov sa pozoroval približne u 20 % pacientok, ktoré užívali exemastán, predovšetkým u pacientok, ktoré už predtým mali lymfopéniu; stredné hodnoty lymfocytov sa však u týchto pacientok časom významne nemenili, ani sa v tejto súvislosti nepozoroval zvýšený výskyt vírusových infekcií. Tieto účinky sa nepozorovali u pacientok liečených v štúdiách so včasným karcinómom prsníka.

(†) Frekvencia vypočítaná podľa vzorca 3/X

Tabuľka uvedená nižšie ukazuje frekvenciu vopred stanovených nežiaducich udalostí a ochorení v štúdiu so včasným karcinómom prsníka (IES, Ingergroup Exemestane Study) bez ohľadu na kauzalitu, ktoré pacientky zaznamenali počas liečby v rámci klinického skúšania a 30 dní po nej.

Nežiaduce udalosti a ochorenia	exemestán (n = 2 249)	tamoxifén (n = 2 279)
Návaly horúčavy	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Únava	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Bolesť 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 %)
Nevoľnosť	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporóza	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Krvácanie z pošvy	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Iný primárny karcinóm	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Vracanie	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Poruchy zraku	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Trombembólia	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Fraktúry v dôsledku osteoporózy	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Infarkt myokardu	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

Frekvencia srdcových ischemických príhod v IES štúdiu bola 4,5 % pre exemestán a 4,2 % pre tamoxifén. Signifikantné rozdiely sa nezaznamenali ani pre akúkoľvek individuálnu kardiovaskulárnu príhodu vrátane hypertenzie (9,9 % oproti 8,4 %), infarktu myokardu (0,6 % oproti 0,2 %) a zlyhania srdca (1,1 % oproti 0,7 %).

V IES štúdiu sa bol výskyt hypercholesterolémie vyšší u exemestanu v porovnaní s tamoxifénom (3,7 % oproti 2,1 %).

V samostatnej dvojito zaslepej randomizovanej štúdiu u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka s nízkym rizikom, ktorým sa podával exemestán (n = 73) alebo placebo (n = 73) počas 24 mesiacov; HDL-cholesterol v plazme sa v prípade exemestánu znížil v priemere o 7 – 9 %, v prípade placebo sa zvýšil o 1 %. Rovnako sa v skupine s exemestanom znížil alipoproteín-A1 o 5 – 6 % oproti 0 – 2 % pre placebo. Vplyv na ostatné analyzované parametre lipidov (celkový cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, apolipoproteín-B a lipoproteín-a) bol v oboch liečených skupinách veľmi podobný. Klinický význam týchto výsledkov nie je jasný.

V IES štúdiu sa pozorovala sa v skupine s exemestanom pozorovala vyššia frekvencia žalúdočného vredu oproti skupine s tamoxifénom (0,7 % oproti < 0,1 %). Väčšina pacientok v skupine s exemestanom sa súbežne liečila nesteroidnými protizápalovými liekmi a/alebo už mala žalúdočný vred v anamnéze.

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh

Poruchy pečene a žlčových ciest: hepatitída, cholestatická hepatitída.

Nežiaduce reakcie sa hlásia dobrovoľne z populácie neurčitej veľkosti, preto nie je vždy možné spoľahlivo stanoviť ich frekvenciu alebo určiť kauzálnu súvislosť s expozíciou lieku.

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Klinické štúdie s exemestánom sa vykonali pre dávky: jednotlivá dávka do 800 mg podaná zdravým zdravým dobrovoľníckam a dávka do 600 mg/deň podávaná postmenopauzálnym ženám s pokročilým karcinómom prsníka; tieto dávky boli dobre tolerované. Jednotlivá dávka exemestánu, ktorá by mohla viesť k život ohrozujúcim prejavom, nie je známa. U potkanov sa letalita zaznamenala po jednorazovej perorálnej dávke zodpovedajúcej 2 000-násobku odporúčanej dávky pre ľudí na základe výpočtu mg/m²; u psov psov po 4 000-násobku. Na predávkovanie 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: antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, inhibítory aromatázy
ATC: L02BG06

Exemestán je ireverzibilný steroidný inhibítor aromatázy štruktúrou podobný prirodzenému substrátu – androsténdiónu. U postmenopauzálnych žien vznikajú estrogény predovšetkým premenou androgénov na estrogény prostredníctvom enzýmu aromatáza v periférnych tkanivách. Potlačenie syntézy estrogénov inhibíciou aromatázy je efektívnou a selektívnou liečbou hormonálne dependentného karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien. U postmenopauzálnych žien exemestán významne znižoval sérovú koncentráciu estrogénov už od perorálnej dávky 5 mg; maximálna supresia (> 90 %) sa dosiahla pri dávke 10 – 25 mg. U postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka, ktoré sa liečili dávkou 25 mg/deň, sa celková aromatizácia v tele znížila o 98 %.

Exemestán nemá gestagénnu ani estrogénnu aktivitu. Pozorovala sa mierna androgénna aktivita, pravdepodobne vďaka 17-hydroderivátu, hlavne pri vysokých dávkach. V štúdiách s viacerými dávkami za deň sa meraním pred stimuláciou ACTH alebo po nej nezistil vplyv exemestánu na biosyntézu kortizolu alebo aldosterónu v nadobličkách, čím sa preukázala jeho selektivita, čo sa týka ostatných enzýmov podieľajúcich sa na syntéze steroidov. Preto nie je potrebná substitúcia glukokortikoidov ani mineralokortikoidov.

Mierne zvýšenie sérových hladín LH a FSH, ktoré nezáviselo od dávky, sa pozorovalo dokonca aj pri nízkych dávkach: tento účinok sa však pre túto farmakologickú skupinu očakáva a je pravdepodobne výsledkom spätnej väzby na úrovni hypofýzy – znížené hladiny estrogénov stimulujú sekréciu gonadotropínov hypofýzou aj u postmenopauzálnych žien.

Adjuvantná liečba včasného karcinómu prsníka

Multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdie sa zúčastnilo 4 724 postmenopauzálnych pacientok s primárnym karcinómom prsníka s pozitívnym alebo s neznámym stavom estrogénových receptorov (ER). Pacientky, ktoré boli po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom bez ochorenia, sa randomizovali do 2 liečebných skupín: 3 až 2 roky exemestán (25 mg/deň) alebo tamoxifén (20 alebo 30 mg/deň), aby sa dokončila celková 5-ročná hormonálna liečba.

Po liečbe trvajúcej asi 30 mesiacov (medián) a sledovaní po liečbe, ktoré trvalo asi 52 mesiacov (medián) sa zaznamenali výsledky, ktoré ukázali, že sekvenčná liečba exemestánom po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom bola spojená s klinicky a štatisticky významným zlepšením prežívania bez ochorenia (disease free survival, DFS) v porovnaní s pokračovaním v liečbe tamoxifénom. Analýza ukázala, že v sledovanom období štúdie znížil exemestán v porovnaní s tamoxifénom riziko recidívy karcinómu prsníka o 24 % (HR 0,76; $p = 0,00015$). Z pohľadu DFS bol prínos exemestánu oproti tamoxifénu zjavný bez ohľadu na stav uzlín alebo predchádzajúcu chemoterapiu.

Exemestán signifikantne znížil aj riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka (HR 0,57; $p = 0,04158$).

V celej populácii štúdie sa zaznamenal trend k zlepšeniu celkového prežívania pre exemestán (222 úmrtí) v porovnaní s tamoxifénom (262 úmrtí) s HR 0,85 (log-rank test: $p = 0,07362$), čo predstavuje 15 % zníženie rizika úmrtia v prospech exemestánu. Štatisticky významné 23 % zníženie rizika úmrtia (HR pre celkové prežívanie 0,77; Wald chi square test: $p = 0,0069$) sa pozorovalo pre exemestán v porovnaní s tamoxifénom po úprave na vopred špecifikované prognostické faktory (t. j., stav ER, stav uzlín, predchádzajúca chemoterapia, po/užívanie hormonálnej substitučnej liečby a bisfosfonátov).

Hlavné výsledky týkajúce sa účinnosti u všetkých pacientok (ITT populácia) a u pacientok s pozitívnymi ER sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Cieľ Populácia	exemestán počet udalostí/n (%)	tamoxifén počet udalostí/n (%)	HR (95 % CI)	hodnota p*
Prežívanie bez ochorenia^a				
Všetky pacientky	354/2 352 (15,1 %)	453/2 372 (19,1 %)	0,76 (0,67 – 0,88)	0,00015
Pacientky s ER+	289/2 023 (14,3 %)	370/2 021 (18,3 %)	0,75 (0,65 – 0,88)	0,00030
Kontralaterálny karcinóm prsníka				
Všetky pacientky	20/2 352 (0,9 %)	35/2 372 (1,5 %)	0,57 (0,33 – 0,99)	0,04158
Pacientky s ER+	18/2 023 (0,9 %)	33/2 021 (1,6 %)	0,54 (0,30 – 0,95)	0,03048
Prežívanie bez karcinómu prsníka^b				
Všetky pacientky	289/2 352 (12,3 %)	373/2 372 (15,7 %)	0,76 (0,65 – 0,89)	0,00041
Pacientky s ER+	232/2 023 (11,5 %)	305/2 021 (15,1 %)	0,73 (0,62 – 0,87)	0,00038
Prežívanie bez vzdialenej recidívy^c				
Všetky pacientky	248/2 352 (10,5 %)	297/2 372 (12,5 %)	0,83 (0,70 – 0,98)	0,02621
Pacientky s ER+	194/2 023 (9,6 %)	242/2 021 (12,0 %)	0,78 (0,65 – 0,95)	0,01123
Celkové prežívanie^d				
Všetky pacientky	222/2 352 (9,4 %)	262/2 372 (11,0 %)	0,85 (0,71 – 1,02)	0,07362
Pacientky s ER+	178/2 023 (8,8 %)	211/2 021 (10,4 %)	0,84 (0,68 – 1,02)	0,07569

* log-rank test;

Pacientky s ER+ = pacientky s karcinómom pozitívnym na estrogénové receptory;

- ^a Prežívanie bez ochorenia je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny;
- ^b Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo úmrtie z dôvodu karcinómu prsníka;
- ^c Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo úmrtie z dôvodu karcinómu prsníka;
- ^d Celkové prežívanie je definované ako výskyt úmrtia z akejkoľvek príčiny.

V ďalšej analýze podskupiny pacientok so stavom ER pozitívnym alebo neznámym bolo neupravené HR pre celkové prežívanie 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$), čo predstavuje klinicky i štatisticky významné 17 % zníženie rizika úmrtia.

Výsledky podštúdie zameranej na kosti preukázali, že u žien liečených exemestánom po 2 až 3 rokoch liečby tamoxifénom nastal mierny úbytok kostnej denzity. V celkovej štúdií bol po 30 mesiacoch liečby bol výskyt zlomenín súvisiacich s liečbou bol u pacientok liečených Astexanou vyšší v porovnaní s tamoxifénom (4,5 % oproti 3,3 % v uvedenom poradí; $p = 0,038$).

Výsledky podštúdie zameranej na endometrium ukazujú, že po 2 rokoch liečby bol medián zmenšenia hrúbky endometria u pacientok liečených exemestánom 33 % v porovnaní s pacientkami liečenými tamoxifénom, u ktorých sa nezaznamenala žiadna pozorovateľná zmena. Zhrubnutie endometria, ktoré sa pozorovalo na začiatku liečby v rámci štúdie sa vrátilo do normálneho stavu (< 5 mm) u 54 % pacientok liečených Astexanou.

Liečba pokročilého karcinómu prsníka

V randomizovanej, vzájomne hodnotenej (peer reviewed) kontrolovanej klinickej štúdií sa u exemestánu v dávke 25 mg/deň preukázalo štatisticky významné predĺženie prežívania, času do progresie ochorenia (time to progression, TTP) a času do zlyhania liečby (time to treatment failure, TTF) v porovnaní so štandardnou hormonálnou liečbou megestrolacetátom u postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka, ktorý progredoval po liečbe alebo počas liečby tamoxifénom – buď vo forme adjuvantnej liečby alebo prvolíniovej liečby pokročilého ochorenia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní tabliet s obsahom exemestánu 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 očakáva, že bude limitovaná v dôsledku značného *first-pass* efektu (účinnosť prvého prechodu pečeňou). Výsledkom podobného efektu bola 5 % biologická dostupnosť u potkanov a psov. Po jednorazovej dávke 25 mg sa maximálna plazmatická hladina 18 ng/ml dosahuje po 2 hodinách. Súbežné užívanie s jedlom zvyšuje biologickú dostupnosť o 40 %.

Distribúcia

Distribučný objem exemestánu neupravený na 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 koncentrácie. Exemestán ani jeho metabolity sa neviažu na červené krvinky. Pri opakovanom podávaní sa exemestán nekumuluje neočakávaným spôsobom.

Metabolizmus a exkrécia

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

Metabolity sú buď inaktívne alebo inhibujú aromátázu v menšej miere ako materská zlúčenina. Množstvo nezmeneného liečiva vylúčeného močom je 1 % dávky. Do jedného týždňa sa močom a stolicou sa vylúčili rovnaké množstvá (40 %) ¹⁴C-značeného exemestánu.

Osobitné skupiny pacientov

Vek

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

Renálna insuficiencia

U pacientok s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) bola systémová expozícia exemestánu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi približne 2-krát vyššia.

Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu nie je potrebná úprava dávky.

Hepatálna insuficiencia

U pacientok so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením pečene je expozícia exemestánu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi 2 až 3-krát vyššia.

Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu nie je potrebná úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie

Zistenia v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním exemestánu potkanom a psom sa vo všeobecnosti pripísali farmakologickej aktivite exemestánu, napr. účinky na rozmnožovacie a prídavné orgány. Iné toxické účinky (na pečeň, obličky alebo centrálnu nervovú sústavu) sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálnu expozíciu u ľudí, z čoho vyplýva, že pre klinické použitie majú malý význam.

Mutagenita

Genotoxicita exemestánu sa nepreukázala u baktérií (Amesov test), na bunkách čínskeho škrečka (V79), potkaních hepatocytoch ani mikronukleovým testom na myšiacich bunkách. V lymfocytoch *in vitro* sa exemestán správal ako klastogén, ale v dvoch štúdiách *in vivo* nebol klastogénny.

Reprodukčná toxikológia

U potkanov a králikov sa embryotoxicita exemestánu preukázala pri systémovej expozícii takým hladinám, ktoré zodpovedajú hladinám u ľudí po dávke 25 mg/deň. Teratogenita sa nezistila.

Karcinogenita

V dvojročnej štúdiu karcinogenity u samíc potkanov sa nepozorovali žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samcov potkanov sa štúdia ukončila na 92. týždeň z dôvodu včasného úhynu pre chronickú nefropatiu. V dvojročnej štúdiu karcinogenity u myši sa pri stredných a vysokých dávkach (150 a 450 mg/kg/deň) pozoroval u oboch pohlaví zvýšený výskyt nádorov pečene. Tento nález pravdepodobne súvisí s indukciou pečeňových mikrozomálnych enzýmov, pričom tento účinok sa pozoroval iba u myši, nie v klinických štúdiách. U samcov myši sa pri vysokej dávke (450 mg/kg/deň) zistil zvýšený výskyt tubulárnych adenómov obličiek. Táto zmena sa považuje za typickú pre druh a pohlavie a vyskytla sa pri dávke, ktorá predstavuje 63-násobne väčšiu expozíciu ako po terapeutickú dávku u ľudí. 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 (E 421)

kopovidón K 28

krospovidón (typ A)

silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý)

karboxymetylškrob A, sodná soľ

stearát horečnatý (E 470b)

Obalová vrstva (Aquarius Prime BAP218010 White):

hypromelóza (E 464)

makrogol 400

oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/ALU blister.

Veľkosť balenia: 30, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet. V 1 blistri 10 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vipharm S.A.

A. i F. Radziwiłłow 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0481/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. septembra 2010

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/06039-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. mája 2015

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

Máj 2023