

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Exemestan Viatris 25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg exemestánu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Exemestan Viatris je indikovaný na adjuvantnú liečbu invazívneho včasného karcinómu prsníka (EBC, z angl. early breast cancer) s pozitívnymi estrogénovými receptormi u žien v postmenopauzálnom stave ako pokračovanie po 2 - 3 rokoch iniciálnej adjuvantnej liečby tamoxifénom.

Exemestan Viatris je indikovaný 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

Dávkovanie

Dospelí a starší pacienti

Odporúčaná dávka exemestánu je jedna 25 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne pokiaľ možno po jedle.

U pacientok so včasným karcinómom prsníka má liečba Exemestanom Viatris pokračovať až do zavŕšenia päťročnej kombinovanej sekvenčnej adjuvantnej hormonálnej liečby (tamoxifén nasledovaný exemestánom) alebo sa ukončí skôr v prípade, ak nastane recidíva nádoru.

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

U pacientok s insuficienciou pečene alebo obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Exemestan Viatris sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Premenopauzálne ženy a u tehotných alebo dojčiacich žien.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Exemestán sa má používať u pacientok s poruchou funkcie pečene alebo obličiek s opatrnosťou.

Exemestán je látka, ktorá silne znižuje hladiny estrogénu, a po jej podaní sa pozoroval úbytok kostnej minerálnej hustoty a zvýšená miera vzniku zlomenín (pozri časť 5.1). Na začiatku adjuvantnej liečby exemestánom majú mať ženy s osteoporózou alebo s rizikom vzniku osteoporózy základné vyšetrenie, hodnotiace zdravotný stav kostných minerálov, na základe súčasných klinických postupov a praxe. Pacienti s pokročilým ochorením majú mať kostnú minerálnu hustotu (BMD) hodnotenú na individuálnej báze. Hoci nie sú k dispozícii adekvátne údaje, ktoré by preukázali účinky liekov na liečbu poklesu kostnej minerálnej hustoty spôsobeného exemestánom, pacientky liečené exemestánom sa majú starostlivo sledovať a liečba, alebo profylaxia osteoporózy sa má začať u rizikových pacientok.

Má sa zvážiť rutinné stanovenie hladín 25-hydroxyvitamínu D pred začiatkom liečby inhibítorom aromatázy, vzhľadom na vysokú prevalenciu závažného nedostatku u žien s včasnou rakovinou prsníka. Ženy s nedostatkom vitamínu D by mali mať dodatočný prísun vitamínu D.

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 prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP) 3A4 a aldoketoreduktázy (pozri časť 5.2) a neinhibuje žiadny z hlavných izoenzýmov CYP. V klinických farmakokinetických štúdiách sa pri špecifickej inhibícii CYP 3A4 ketokonazolom nepreukázal žiadny signifikantný vplyv na farmakokinetiku exemestánu.

V interakčnej štúdii s rifampicínom, silným induktorom CYP 450, pri dávke 600 mg denne a jednorazovej dávke exemestánu 25 mg bola AUC exemestánu znížená o 54 % a C_{max} o 41 %. Aj keď klinická relevancia tejto interakcie nebola vyhodnotená, spoločné podávanie takých liečiv, ako sú rifampicín, antikonvulzíva (napr. fenytoín a karbamazepín) a rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), o ktorých je známe, že indukujú CYP 3A4, môže znížiť účinnosť exemestánu.

Pri podávaní exemestánu s liekmi, ktoré sa metabolizujú cez CYP 3A4 a majú len úzke terapeutické okno, je potrebná opatrnosť. Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti so súbežnou liečbou exemestánom spolu s inými protinádorovými liekmi.

Exemestán sa nemá podávať spolu s liekmi obsahujúcimi estrogény, pretože tie by mohli potláčať jeho farmakologický účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o expozícii gravidných žien exemestánom. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Exemestan Viatris je preto u gravidných žien kontraindikovaný.

Dojčenie

Nie je známe, či sa exemestán vylučuje do materského mlieka. Exemestan Viatris sa nemá podávať dojčiacim ženám.

Ženy v perimenopauzálnom štádiu alebo v reprodukčnom veku

Je potrebné, aby lekár oboznámil pacientku o potrebe používania vhodnej antikoncepcie u žien, u ktorých existuje možnosť otehotnenia, vrátane žien v perimenopauzálnom stave alebo u žien, ktoré sa nedávno dostali do stavu menopauzy, až kým ich postmenopauzálny stav nie je plne stanovený (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri užívaní lieku sa zaznamenala ospalosť, somnolencia, asténia a závraty. Pacientky je potrebné poučiť, že ak sa tieto účinky objavia, ich fyzické a/alebo psychické schopnosti potrebné k obsluhu strojov alebo riadeniu vozidla môžu byť znížené.

4.8 Nežiaduce účinky

Exemestán bol vo všeobecnosti dobre tolerovaný vo všetkých klinických štúdiách vykonaných s exemestánom pri štandardnej dávke 25 mg/deň a nežiaduce účinky boli najčastejšie mierneho až stredne ťažkého charakteru.

Kvôli nežiaducim účinkom zo štúdií vystúpilo 7,4 % pacientok so včasným karcinómom prsníka, ktorým bol exemestán podávaný v rámci adjuvantnej liečby následne po iniciálnej adjuvantnej liečbe tamoxifénom. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli návaly tepla (22 %), artralgia (18 %) a únava (16 %).

Kvôli nežiaducim účinkom zo štúdií vystúpilo 2,8 % z celkovej populácie pacientok s pokročilým karcinómom prsníka. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli návaly horúčavy (14 %) a nevoľnosť (12 %).

Väčšinu nežiaducich reakcií možno pripísať bežným farmakologickým dôsledkom nedostatku estrogénov (napr. návaly tepla).

Hlásené nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie, podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie výskytu.

Častosť výskytu je definovaná 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 ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	leukopénia (**)
Časté	trombocytopenia (**)
Neznáme	pokles počtu lymfocytov (**)
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	anorexia
Psychické poruchy	
Veľmi časté	depresia, insomnie
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	závraty, bolesti hlavy
Časté	syndróm karpálneho tunela, parestézia
Zriedkavé	somnolencia
Poruchy ciev	
Veľmi časté	návaly tepla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	abdominálna bolesť, nauzea
Časté	vracanie, zápcha, dyspepsia, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi časté	nárast pečeňových enzýmov, nárast krvného bilirubínu, nárast alkalického fosfatázy v krvi
Zriedkavé	hepatitída (†), cholestatická hepatitída (†),
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	zvýšené potenie
Časté	vyrážka, alopecia, žihľavka, pruritus
Zriedkavé	akútna generalizovaná exantematická pustulóza (†)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesti kĺbov a kostrového svalstva (*)
Časté	osteoporóza, zlomeniny
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	bolesť, únava
Časté	periférny edém, asténia

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

(**) U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka bola trombocytopenia a leukopénia hlásená zriedkavo. Občasný úbytok lymfocytov bol pozorovaný u približne 20 % pacientok liečených exemestánom, predovšetkým u pacientok, ktoré už predtým mali lymfopéniu; stredné hodnoty lymfocytov u týchto pacientok sa však v priebehu času významne nezmenili a nebol pozorovaný nijaký korešpondujúci zvýšený výskyt vírusovej infekcie. Tieto účinky neboli pozorované u pacientok v štúdiách zameraných na včasný karcinóm prsníka.

(†) Frekvencia stanovená pravidlom 3/X

Nižšie uvedená tabuľka ukazuje častosť výskytu vopred stanovených nežiaducich účinkov a ochorení v štúdiu zameranej na včasný karcinóm prsníka (Intergroup Exemestane Study - IES), bez ohľadu na príčinnosť, udávaných pacientkami, ktoré podstúpili experimentálnu liečbu, až do 30 dní od skončenia experimentálnej liečby.

Nežiaduce udalosti a ochorenia	exemestán (n = 2 249)	tamoxifén (n = 2 279)
návaly tepla	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
únavu	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
bolesti hlavy	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
insomnia	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 %)
vaginálne krvácanie	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
ďalší primárny karcinóm	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
vracanie	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
poruchy videnia	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
tromboembólia	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
osteoporotická zlomenina	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
infarkt myokardu	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

V štúdiu IES frekvencia výskytu ischemickej srdcovej príhody pri liečbe v ramene s exemestánom bola 4,5 % oproti 4,2 % v ramene s tamoxifénom. Nezaznamenal sa žiadny významný rozdiel pre jednotlivé kardiovaskulárne príhody vrátane hypertenzie (9,9 % oproti 8,4 %), infarktu myokardu (0,6 % oproti 0,2 %) a srdcového zlyhania (1,1 % oproti 0,7 %).

V štúdiu IES bolo podávanie exemestánu spojené s vyšším výskytom hypercholesterolémie v porovnaní s tamoxifénom (3,7 % oproti 2,1 %).

V oddelenej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u postmenopauzálnych žien s včasným karcinómom prsníka s nízkym rizikom liečených exemestánom (N=73) alebo placebom (N=73) 24 mesiacov, bolo podávanie exemestánu spojené s priemerným znížením HDL-cholesterolu v plazme v priemere o 7-9 % oproti 1 % zvýšeniu pri podávaní placeba. Bolo zaznamenané taktiež 5-6 % zníženie apolipoproteínu A1 v skupine liečenej exemestánom oproti 0-2 % v skupine s placebom. Účinok na iné skúmané lipidové parametre (celkový cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, apolipoproteín-B a lipoproteín-a) bol veľmi podobný v oboch liečených skupinách. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

V štúdiu IES bol pozorovaný výskyt žalúdočného vredu s vyššou frekvenciou v ramene s exemestánom v porovnaní s ramenom s tamoxifénom (0,7 % oproti < 0,1 %). Väčšina pacientov so žalúdočným vredom liečených exemestánom dostávali súbežnú liečbu nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAIDs) a/alebo mali žalúdočný vred v predchádzajúcej anamnéze.

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 jednotlivých dávkach zdravým dobrovoľníckam a 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 ohrožujúcim prejavom, nie je známa. U potkanov a psov sa úmrtnosť zaznamenala po jednorazovej perorálnej dávke zodpovedajúcej 2 000- a 4 000-násobku odporúčanej dávky u ľudí na základe výpočtu v mg/m². Pri predávkovaní nie je k dispozícii 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: Cytostatiká, inhibítory aromatázy, ATC kód: L02BG06

Mechanizmus účinku

Exemestán je ireverzibilný steroidný inhibitor 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 exemestán významne znižoval sérovú koncentráciu estrogénov začínajúc perorálnou dávkou 5 mg, dosahujúc maximálnu supresiu (> 90 %) pri dávke 10 - 25 mg. U postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka liečených dávkou 25 mg denne bola celková aromatizácia v tele znížená o 98 %.

Exemestán nevykazuje žiadnu progesterónovú alebo estrogénovú aktivitu. Bola pozorovaná mierna androgénna aktivita, pravdepodobne vďaka 17-hydroderivátu, najmä pri vysokých dávkach. V štúdiách s viacnásobným denným dávkovaním nemal exemestán preukázateľný vplyv na biosyntézu kortizolu alebo aldosterónu v nadobličkách, meranú pred stimuláciou ACTH alebo po nej, čím bola preukázaná 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 hypofýzové hladiny 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 štúdii (IES) uskutočnenej na 4 724 postmenopauzálnych pacientkach s primárnym karcinómom prsníka s pozitívnymi alebo neznámymi estrogénovými receptormi boli pacientky, ktoré ostali bez ochorenia po podstúpení adjuvantnej liečby tamoxifénom počas 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 strednej dobe liečby približne 30 mesiacov a strednej dobe sledovania 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 znížil exemestán riziko recidívy karcinómu prsníka o 24 % v porovnaní s tamoxifénom (miera rizika 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 sledovanej populácii bol pri exemestáne pozorovaný trend zlepšenia celkového prežívania (222 úmrtí) v porovnaní s tamoxifénom (262 úmrtí) s mierou rizika 0,85 (log-rank test: $p = 0,07362$), čo predstavovalo 15 % zníženie rizika úmrtia v prospech exemestánu. Štatisticky významné zníženie rizika úmrtia o 23 % (miera rizika pre celkové prežívanie 0,77; Wald chi kvadrát test: $p = 0,0069$) bolo pozorované pri exemestáne v porovnaní s tamoxifénom pri nastavovaní na vopred špecifikované prognostické faktory (t.j. prítomnosť estrogénových receptorov, stav uzlín, predchádzajúca chemoterapia, užívanie hormonálnej substitučnej liečby - HRT a užívanie bisfosfonátov).

Hlavné 52-mesačné výsledky týkajúce sa účinnosti u všetkých pacientok (liečená populácia / intention to treat population - ITT) a u pacientok s pozitívnymi estrogénovými receptormi (ER+) sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Cieľová populácia	exemestán Udalosti/n (%)	tamoxifén Udalosti/n (%)	Miera rizika (95 % CI)	p-hodnota*
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 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 miestnej 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 dodatočnej analýze podskupiny pacientov s pozitívnym alebo neznámym stavom estrogénových receptorov, neprispôsobená miera rizika pre celkové prežívanie bola 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$), čo predstavuje 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 nastal mierny úbytok kostnej denzity. Celkovo v štúdií po 30 mesiacoch liečby bol výskyt zlomenín vyšší u pacientov liečených exemestánom v porovnaní s pacientami liečenými tamoxifénom (4,5 % a 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 v porovnaní so žiadnou výraznou zmenou u pacientov liečených tamoxifénom. Zhrubnutie endometria pozorované na začiatku podávania štúdiovej liečby 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 neznámym/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, že 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 záverečné sledovanie po 119 mesiacoch

Po mediáne trvania liečby približne 30 mesiacov a mediáne sledovania približne 119 mesiacov výsledky ukázali, že sekvenčná liečba exemestánom po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom bola spojená so štatisticky významným zlepšením prežívania bez ochorenia (DFS) v porovnaní s pokračovaním v liečbe tamoxifénom. Analýza ukázala, že v pozorovanom období štúdie znížil exemestán riziko recidívy karcinómu prsníka o 14 % v porovnaní s tamoxifénom (pomer rizík 0,86; $p = 0,00393$). Prospešný účinok exemestánu v porovnaní s tamoxifénom, čo sa DFS týka, bol zjavný bez ohľadu na stav uzlín alebo predchádzajúcu chemoterapiu.

Okrem toho exemestán tiež významne predĺžil prežívanie bez karcinómu prsníka (pomer rizík 0,83; $p = 0,00152$) a prežívanie bez vzdialenej recidívy (miera rizika 0,86; $p = 0,02213$). Exemestán tiež znižuje riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka, hoci tento účinok už nebol štatisticky významný v tomto pozorovanom období štúdie (pomer rizík 0,75; $p = 0,10707$).

V populácii celej štúdie nebolo celkové prežívanie štatisticky rozdielne medzi dvoma skupinami so 467 úmrtiami (19,9 %) vyskytujúcimi sa v skupine s exemestánom a 510 úmrtiami (21,5 %) v skupine s tamoxifénom (pomer rizík 0,91; $p = 0,15737$, neupravovaný pre viacnásobné testovanie). Pre podskupinu pacientov s pozitívnym alebo neznámym stavom estrogénového receptora bola neupravená miera celkového prežívania 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) v skupine exemestánu vzhľadom na skupinu s tamoxifénom.

V populácii celej štúdie sa štatisticky významné 14 %-né zníženie rizika úmrtia (pomer rizík celkového prežívania 0,86; test Wald chi square: $p = 0,0257$) 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).

U pacientov liečených exemestánom sa pozoroval nižší výskyt iných sekundárnych (nepostihujúcich prsník) primárnych karcinómov v porovnaní s pacientmi liečenými iba tamoxifénom (9,9 % oproti 12,4 %).

V hlavnej štúdii, ktorá mala medián sledovania u všetkých účastníkov 119 mesiacov (0 - 163,94) a mediánu trvania liečby exemestánom 30 mesiacov (0 - 40,41), bol hlásený výskyt zlomenín kosti u 169 (7,3 %) pacientov v skupine s exemestánom v porovnaní so 122 (5,2 %) pacientov v skupine s tamoxifénom ($p = 0,004$).

Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálnych žien s včasnou rakovinou prsníka (ITT)				
	Počet udalostí (n)		Pomer rizík	
	Exemestán	Tamoxifén	Pomer rizík	p hodnota

medián liečby 30 mesiacov a medián sledovania 34, 5 mesiaca				
Prežívanie bez ochorenia ^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 liečby 30 mesiacov a medián sledovania 52 mesiacov				
Prežívanie bez ochorenia ^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 karcinómu prsníka ^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 liečby 30 mesiacov a medián sledovania 87 mesiacov				
Prežívanie bez ochorenia ^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 liečby 30 mesiacov a medián sledovania 119 mesiacov				
Prežívanie bez ochorenia ^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

CI = confidence interval; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat.

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

b. Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálnej rakoviny prsníka alebo úmrtia na rakovinu prsníka.

c. Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo úmrtia na rakovinu prsníka.

d. Celkové prežívanie je definované ako úmrtie z akejkoľvek príčiny.

Liečba pokročilého karcinómu prsníka

V randomizovanej, vzájomne hodnotenej, kontrolovanej klinickej štúdii 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 megestrol acetátom u postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka, ktorý progredoval po liečbe alebo počas liečby tamoxifénom podávaným či už ako adjuvantná liečba, alebo ako prvolíniová liečba pokročilého ochorenia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní tabliet sa exemestán absorbuje rýchlo. Frakcia dávky, ktorá sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu, je vysoká. Absolútna biologická dostupnosť u ľudí nie je známa, aj keď sa očakáva, že je limitovaná rozsiahlou metabolizáciou v rámci efektu prvého prechodu pečťou. Výsledkom podobného efektu u potkanov a psov bola absolútna biologická dostupnosť v rozsahu 5 %. Po podaní jednorazovej dávky 25 mg sa maximálne plazmatické hladiny 18 ng/ml dosahujú 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, s koncovým polčasom eliminácie 24 hodín. Väzba exemestánu na plazmatické bielkoviny je 90 % a nezávisí od celkovej koncentrácie. Exemestán ani jeho metabolity sa neviažu na červené krvinky.

Pri opakovanom podávaní sa exemestán nekumuluje nepredvídateľným spôsobom.

Biotransformácia

Exemestán sa metabolizuje oxidáciou metylénovej skupiny na pozícii 6 prostredníctvom izoenzýmu CYP 3A4 a/alebo redukciou 17-ketoskupiny prostredníctvom aldoketoreduktázy, po ktorej nasleduje konjugácia.

Metabolity sú buď inaktívne, alebo majú menšiu aktivitu v inhibícii aromatázy ako materské liečivo.

Eliminácia

Množstvo nezmeneného lieku vylúčeného močom je 1 % dávky. Pomocou ^{14}C značenia sa rádioaktívne značený exemestán vylúčil do jedného týždňa s približne rovnakým rozdelením vylúčenej dávky medzi močom a stolicou (40 %). Klírens exemestánu, nekorigovaný pre biologickú dostupnosť po perorálnom podaní, je cca 500 l/h.

Osobitné skupiny pacientov

Vek:

Nebola zaznamenaná žiadna významná korelácia medzi vekom a systémovým pôsobením exemestánu.

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $\text{CL}_{\text{cr}} \leq 30 \text{ ml/min}$) bola systémová expozícia exemestánu približne dvojnásobne vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov.

Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu sa úprava dávkovania nepovažuje za potrebnú.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením pečene je expozícia exemestánu 2 - 3 krát vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov.

Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu sa úprava dávkovania nepovažuje za potrebnú.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie: Zistenia v toxikologických štúdiách s opakovaným podávaním exemestánu potkanom a psom boli vo všeobecnosti pripísané farmakologickej aktivite exemestánu, ako napr. účinky na reprodukčné 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 ich malý význam pre klinické použitie.

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

Reprodukčná toxikológia: Exemestán je embryotoxický u potkanov a králikov po systémovej expozícii hladinami podobnými tým, aké sa získajú u ľudí pri dávkach 25 mg/deň. V týchto prípadoch nebola zistená teratogenita.

Karcinogenita: V dvojročnej štúdii karcinogenity u potkaních samíc neboli pozorované žiadne tumory súvisiace s liečbou. U potkaních samcov sa štúdia ukončila v 92. týždeň z dôvodu včasného úhynu pre chronickú nefropatiu. V dvojročnej štúdii karcinogenity u myši bol pozorovaný zvýšený výskyt nádorov pečene u oboch pohlaví pri stredných a vysokých dávkach (150 a 450 mg/kg/deň). Predpokladá sa, že tento nález súvisí s indukciou pečeňových mikrozomálnych enzýmov, pričom tento účinok bol pozorovaný u myši, ale nie v klinických štúdiách. U myších samcov bol pri vysokej dávke (450 mg/kg/deň) zistený tiež nárast výskytu obličkových tubulárnych adenómov. Táto zmena sa považuje za typickú pre druh a pohlavie a vyskytla sa pri dávke, ktorá predstavuje 63 -násobne väčšiu expozíciu ako tá, ktorá sa pozoruje pri terapeutickej dávke u ľudí. Ani jeden z týchto pozorovaných účinkov nie je považovaný za klinicky významný pre liečbu pacientov exemestánom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

oxid kremičitý, koloidný bezvodý
krospovidón
hypromelóza 5cP
stearát horečnatý
manitol
mikrokryštalická celulóza
polysorbát 80
sodná soľ karboxymetylškrobu (Typ A)

Filmový obal tablety:

hypromelóza 5cP
makrogol
mastenec
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia obsahujúce biele PVC/PVDC-hliníkové blistre.
Veľkosti balenia: 14, 15, 20, 30, 60, 90, 100 a 120 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0147/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. februára 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025