

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

AROMASIN  
25 mg obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna obalená tableta obsahuje 25 mg exemestánu.

Pomocné látky so známym účinkom: metyl-parahydroxybenzoát, sacharóza.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta  
Okrúhla bikonvexná takmer biela až jemne sivastá sacharózou obalená tableta s priemerom asi 6 mm s vyznačenými čiernymi číslicami 7663 na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

AROMASIN je indikovaný:

- na adjuvantnú liečbu invazívneho včasného karcinómu prsníka **s pozitívnym nálezom expresie estrogénových receptorov** u žien v postmenopauzálnom stave ako pokračovanie po 2 – 3 rokoch iniciálnej adjuvantnej liečby tamoxifénom,
- 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 negatívnym nálezom expresie estrogénových receptorov** sa účinnosť liečby nedokázala.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelé a staršie pacientky*

Odporúčaná dávka AROMASINU je jedna tableta s obsahom 25 mg exemestánu podávaná 1-krát denne, najlepšie po jedle.

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

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

#### *Porucha funkcie pečene alebo obličiek*

U pacientok s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa nevyžadujú zmeny dávkovania (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Podávanie deťom sa neodporúča.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Premenopauzálne, gravidné a dojčiacie ženy.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

AROMASIN sa nemá podávať ženám s premenopauzálnym endokrinným stavom. Preto, ak je to z klinického hľadiska náležité, postmenopauzálny stav sa má potvrdiť vyšetrením hladín LH, FSH a estradiolu.

AROMASIN sa má obozretne podávať pacientkam s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

AROMASIN je látka silne znižujúca hladinu estrogénu a po jej podaní sa pozoroval úbytok kostnej hustoty (BMD) a zvýšenie miery fraktúr (pozri časť 5.1). Na začiatku adjuvantnej liečby AROMASINOM si ženy s osteoporózou alebo rizikom vzniku osteoporózy majú dať vyšetriť východiskovú kostnú hustotu podľa v súčasnosti platných klinických pokynov a praxe. U pacientok s pokročilým ochorením sa má ich kostná hustota vyhodnotiť individuálne v každom jednotlivom prípade. Hoci nie sú k dispozícii adekvátne údaje, ktoré by preukázali účinky liekov na liečbu poklesu kostnej hustoty spôsobeného AROMASINOM, pacientky liečené AROMASINOM 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.

AROMASIN obsahuje:

- sacharózu – preto sa nesmie podávať pacientkam so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy,
- metyl-parahydroxybenzoát – môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).
- menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

*In vitro* údaje preukázali, že liek sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 CYP3A4 a aldoketoreduktáz (pozri časť 5.2) a neinhibuje žiadny z hlavných izoenzýmov CYP. V klinickej farmakokinetickej štúdií sa pri špecifickej inhibícii CYP3A4 ketokonazolom nepreukázal žiadny významný vplyv na farmakokinetiku exemestánu.

V interakčnej štúdií s rifampicínom, účinným induktorom CYP450, pri dávke 600 mg denne a jednotlivej dávke exemestánu 25 mg, bola AUC (plocha pod časovou krivkou koncentrácie) exemestánu znížená o 54 % a  $C_{max}$  o 41 %. Aj keď klinický význam tejto interakcie nebol stanovený, 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 AROMASINU.

AROMASIN sa má opatrne užívať spolu s liekmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 a majú úzky terapeutický index. Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti so súbežným užívaním AROMASINU spolu s inými protinádorovými liekmi.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Klinické údaje o expozícii gravidných žien AROMASINU nie sú dostupné. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). AROMASIN je preto u gravidných žien kontraindikovaný.

##### Dojčenie

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

##### Ženy v perimenopauzálnom stave alebo vo fertilnom veku

Lekár má prediskutovať so ženami, ktoré môžu otehotnieť, vrátane žien v perimenopauze alebo žien, ktoré sú krátko po menopauze, nevyhnutnosť vhodnej antikoncepcie, až kým nebude ich postmenopauzálny stav jednoznačne potvrdený (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 majú byť poučené, že ak sa tieto účinky objavia, ich fyzické a/alebo psychické schopnosti potrebné pri obsluhu strojov alebo vedení vozidla môžu byť zhoršené.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

AROMASIN bol zvyčajne dobre tolerovaný vo všetkých klinických štúdiách s AROMASINOM uskutočnených pri štandardnej dávke 25 mg/deň a nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne až stredne závažné.

Kvôli nežiaducim účinkom zo štúdií vystúpilo 7,4 % pacientok s včasným karcinómom prsníka, ktorým bol AROMASIN podávaný v rámci adjuvantnej liečby následne po iniciálnej adjuvantnej liečbe tamoxifénom. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli návaly horúčavy (22 %), artralgia (18 %) a únava (16 %).

Kvôli nežiaducim účinkom zo štúdií vystúpilo 2,8 % 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 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 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 ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

#### **Poruchy krvi a lymfatického systému**

Veľmi časté leukopénia<sup>(\*\*)</sup>  
Časté: trombocytopenia<sup>(\*\*)</sup>  
Neznáme znížený počet lymfocytov<sup>(\*\*)</sup>

#### **Poruchy imunitného systému**

Menej časté precitlivosť

#### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Časté anorexia

#### **Psychické poruchy**

Veľmi časté depresia, nespavosť

#### **Poruchy nervového systému**

Veľmi časté bolesť hlavy, závraty  
Časté syndróm karpálneho tunela, parestézia  
Zriedkavé ospalosť

#### **Poruchy ciev**

Veľmi časté návaly horúčavy

#### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Veľmi časté bolesť brucha, nevoľnosť  
Časté vracanie, hnačka, zápcha, dyspepsia

#### **Poruchy pečene a žlčových ciest**

Zriedkavé hepatitída<sup>(†)</sup>, cholestatická hepatitída<sup>(†)</sup>

#### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Veľmi časté hyperhidróza  
Časté vypadávanie vlasov, vyrážky, žihľavka, svrbenie  
Zriedkavé akútna generalizovaná exantematózna pustulóza<sup>(†)</sup>

#### **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Veľmi časté bolesť kĺbov, svalov a kostry<sup>(\*)</sup>  
Časté fraktúra, osteoporóza

#### **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Veľmi časté bolesť, únava  
Časté periférny edém, asténia

#### **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Veľmi časté zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie alkalického fosfatázy v krvi

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

(\*\*) U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka sa zriedkavo zaznamenala trombocytopenia a leukopénia. Približne u 20 % pacientok liečených AROMASINOM, 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 ukazuje častosť výskytu vopred stanovených nežiaducich účinkov a ochorení v štúdiu zameranej na včasný karcinóm prsníka (IES) bez ohľadu na príčinnosť, udávaných pacientkami, ktoré podstúpili experimentálnu liečbu, až do 30 dní od skončenia experimentálnej liečby.

Nežiaduce účinky 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 %)
Nevofnosť	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 %)
Trombembólia	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporotická fraktúra	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Infarkt myokardu	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

V IES štúdiu bola frekvencia ischemických srdcových udalostí v liečebnej skupine s exemestánom 4,5 % a v liečebnej skupine s tamoxifénom 4,2 %. Pre jednotlivé kardiovaskulárne udalosti vrátane hypertenzie (9,9 % oproti 8,4 %), infarktu myokardu (0,6 % oproti 0,2 %) a srdcového zlyhania (1,1 % oproti 0,7 %) sa nezistili žiadne významné rozdiely.

V IES štúdiu bola liečba exemestánom spojená s vyšším výskytom hypercholesterolémie v porovnaní s tamoxifénom (3,7 % oproti 2,1 %).

V samostatnej dvojito zaslepanej, randomizovanej štúdiu u postmenopauzálnych žien s včasným karcinómom prsníka s nízkym rizikom liečených exemestánom (n = 73) alebo placebom (n = 73) počas 24 mesiacov bola liečba exemestánom spojená s priemerným znížením plazmatickej hladiny HDL-cholesterolu o 7 – 9 % oproti zvýšeniu o 1 % pri placebe. Taktiež sa zistilo zníženie apolipoproteínu A1 o 5 – 6 % v exemestánovej skupine oproti 0 – 2 % pri placebe. Účinok na iné analyzované parametre lipidov (celkový cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, apolipoproteín-B a lipoproteín-a) bol veľmi podobný v oboch liečených skupinách. Klinický význam týchto výsledkov nie je jasný.

V IES štúdií sa pozoroval žalúdočný vred s vyššou frekvenciou v exemestánovej skupine v porovnaní s tamoxifénom (0,7 % oproti < 0,1 %). Väčšina pacientok liečených exemestánom so žalúdočným vredom užívala súbežnú liečbu nesteroidnými antiflogistikami a/alebo ho mala 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 AROMASINOM sa robili až do dávky 800 mg podávanej v jednotlivej dávke zdravým dobrovoľníckam a do 600 mg denne podávaných ženám po menopauze s pokročilým karcinómom prsníka; tieto dávky boli dobre tolerované. Jednotlivá dávka AROMASINU, ktorá by mohla viesť k život ohrozujúcim prejavom, nie je známa. U potkanov a psov sa úmrtnosť zaznamenala po jednotlivej perorálnej dávke zodpovedajúcej 2 000- až 4 000-násobku odporúčanej dávky u ľudí na základe výpočtu v mg/m<sup>2</sup>. Pri predávkovaní neexistuje žiadne špecifické antidotum a liečba musí byť symptomatická. Odporúča sa všeobecná podporná liečba vrátane častého sledovania základných životných funkcií a starostlivé sledovanie pacientky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, inhibítory aromatázy  
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 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 vďaka 17-hydroderivátu, hlavne pri vysokých dávkach. V štúdiách s viacnásobným denným dávkovaním exemestán nemal preukázateľný vplyv 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. Pozorovali sa 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 bezpečnosťAdjuvantná liečba včasného karcinómu prsníka

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií, ktorá sa uskutočnila u 4 724 postmenopauzálnych pacientok s primárnym karcinómom prsníka s pozitívnymi alebo neznámymi nálezmi estrogénovými receptormi, boli pacientky, ktoré zostali bez choroby po podstúpení adjuvantnej liečby tamoxifénom počas 2 až 3 rokov, randomizované do 2 liečebných skupín: 3 až 2 roky exemestán (25 mg/deň) alebo tamoxifén (20 alebo 30 mg/deň), aby zavřšili celú 5-ročnú hormonálnu liečbu.

*IES s mediánom doby následného sledovania 52 mesiacov*

Po dobe liečby s mediánom približne 30 mesiacov a následným sledovaním s mediánom približne 52 mesiacov výsledky preukázali, že sekvenčná liečba exemestánom po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom bola spojená s klinicky a štatisticky významným zlepšením doby prežívania bez choroby (disease free survival, DFS) v porovnaní s pokračovaním v liečbe tamoxifénom. Analýza preukázala, že v sledovanom období štúdie exemestán znížil 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 týka doby prežívania bez choroby, 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 študovanej populácii sa pozoroval trend zlepšovania celkového prežívania pre exemestán (222 úmrtí) v porovnaní s tamoxifénom (262 úmrtí) s HR 0,85 (long-rank test: p = 0,07362), čo predstavuje 15 % redukciiu rizika úmrtia v prospech exemestánu. Pozorovalo sa štatisticky signifikantné 23 % zníženie rizika úmrtia (HR pre celkové prežítie 0,77; Wald chi square test : p = 0,0069) pre exemestán v porovnaní s tamoxifénom, po úprave na vopred špecifikované prognostické faktory (tzn. ER stav, stav uzlín, predchádzajúca chemoterapia, používanie hormonálnej substitučnej liečby (HRT) a užívanie bisfosfonátov).

**52-mesačné hlavné výsledky týkajúce sa účinnosti u všetkých pacientok (liečená populácia) a u pacientok s pozitívnym nálezom expresie estrogénových receptorov:**

Cieľ Populácia	Exemestán Počet udalostí/n (%)	Tamoxifén Počet udalostí/n (%)	Miera rizika (HR) (95 % CI)	p- hodnota*
<b>Prežívanie bez choroby<sup>a</sup></b>				
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
<b>Kontralaterálny karcinóm prsníka</b>				
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
<b>Prežívanie bez karcinómu prsníka<sup>b</sup></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
<b>Prežívanie bez vzdialenej recidívy<sup>c</sup></b>				
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
<b>Celkové prežívanie<sup>d</sup></b>				
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 pozitívnym nálezom expresie estrogénových receptorov.

<sup>a</sup> Prežívanie bez ochorenia je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny.

<sup>b</sup> Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.

<sup>c</sup> Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.

<sup>d</sup> Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.

V ďalšej analýze podskupiny pacientok s pozitívnym alebo neznámym nálezom expresie estrogénového receptora bola neupravená miera rizika pre celkové prežívanie 0,83 (log-rank test:  $p = 0,04250$ ), čo predstavuje klinicky a štatisticky významnú 17 % redukciu rizika úmrtia.

Výsledky z IES podštúdie zameranej na kosti preukázali, že u žien liečených exemestánom po predchádzajúcej 2- až 3-ročnej liečbe tamoxifénom došlo k stredne závažnému zníženiu kostnej hustoty. V celkovej štúdii bol výskyt zlomenín, ktorý sa vyhodnocoval počas 30-mesačného liečebného obdobia, vyšší u pacientok liečených AROMASINOM ako u pacientok liečených tamoxifénom (4,5 %, resp. 3,3 %, čo zodpovedá  $p = 0,038$ ).

Výsledky z IES podštúdie zameranej na endometrium preukázali, že po 2 rokoch liečby bol medián zmenšenia hrúbky endometria 33 % u pacientok liečených AROMASINOM v porovnaní so žiadnou výraznou zmenou u pacientok liečených tamoxifénom. Zhrubnutie endometria pozorované na začiatku štúdiovej liečby sa vrátilo do normálneho stavu ( $< 5$  mm) u 54 % pacientok liečených AROMASINOM.

#### *IES s mediánom doby následného sledovania 87 mesiacov*

Po dobe liečby s mediánom približne 30 mesiacov a po následnom sledovaní s mediánom približne 87 mesiacov výsledky preukázali, že následná liečba AROMASINOM po 2 až 3 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom sa spája s klinicky a štatisticky významným zlepšením doby prežívania bez choroby v porovnaní s výsledkami pri pokračovaní v liečbe tamoxifénom. Výsledky dokazujú, že v sledovanom období štúdie AROMASIN významne znížil riziko recidívy karcinómu prsníka o 16 % v porovnaní s tamoxifénom (miera rizika 0,84;  $p = 0,002$ ).

Celkovo bol prospešný účinok exemestánu v porovnaní s tamoxifénom, čo sa týka doby prežívania bez choroby, zjavný bez ohľadu na stav uzlín alebo predchádzajúcu chemoterapiu alebo hormonálnu liečbu. Štatistická významnosť sa nezachovala v niekoľkých podskupinách s malými veľkosťami vzoriek. Tieto vykazovali trend uprednostňujúci exemestán u pacientok s viac ako 9 pozitívnymi uzlinami alebo predchádzajúcou CMF chemoterapiou. U pacientok s neznámym stavom uzlín, inou predchádzajúcou chemoterapiou, ako aj neznámym/strateným stavom po predchádzajúcej hormonálnej liečbe sa pozoroval trend uprednostňujúci tamoxifén, ktorý nebol štatisticky významný.

Exemestán okrem toho významne predlžoval prežívanie bez karcinómu prsníka (miera rizika 0,82,  $p = 0,00263$ ) a prežívanie bez vzdialenej recidívy (miera rizika 0,85,  $p = 0,02425$ ).

AROMASIN tiež znižoval riziko kontralaterálneho karcinómu prsníka, hoci tento účinok už nebol štatisticky významný v sledovanom období štúdie (miera rizika 0,74,  $p = 0,12983$ ). V celkovej študovanej populácii sa pozoroval trend zlepšeného celkového prežívania pre exemestán (373 úmrtí) v porovnaní s tamoxifénom (420 úmrtí) s mierou rizika 0,89 (log rank test:  $p = 0,08972$ ), čo predstavuje 11 % zníženie rizika úmrtia v prospech exemestánu. Pri úprave vo vzťahu k vopred špecifikovaným prognostickým faktorom (tzn. ER stav, stav uzlín, predchádzajúca chemoterapia, používanie HRT a užívanie bisfosfonátov) sa pozorovalo štatisticky významné 18 % zníženie rizika úmrtia (miera rizika pre celkové prežívanie 0,82; Waldov chi square test:  $p = 0,0082$ ) pre exemestán v porovnaní s tamoxifénom v celej študovanej populácii.



V ďalšej analýze podskupiny pacientok s pozitívnym alebo neznámym nálezom expresie estrogénového receptora bola neupravená miera rizika pre celkové prežívanie 0,86 (log-rank test:  $p = 0,04262$ ), čo predstavuje klinicky a štatisticky signifikantné 14 % zníženie rizika úmrtia.

Výsledky z podštúdie zameranej na kosti indikujú, že liečba s exemestánom počas 2 až 3 rokov nasledujúcich po 3 až 2 rokoch liečby s tamoxifénom zvyšovala úbytok kostí počas liečby (priemerná percentuálna zmena od východiskového stavu pri BMD v 36. mesiaci: -3,37 [chrbtica], -2,96 [celé bedro] pri exemestáne a -1,29 [chrbtica], -2,02 [celé bedro] pri tamoxiféne). Do konca 24-mesačného obdobia po liečbe sa však medzi oboma skupinami objavili minimálne rozdiely v zmene BMD od východiskového stavu, pričom v skupine s tamoxifénom boli záverečné zníženia BMD vo všetkých miestach mierne väčšie (priemerná percentuálna zmena od východiskového stavu pri BMD v 24. mesiaci po liečbe -2,17 [chrbtica], -3,06 [celé bedro] pri exemestáne a -3,44 [chrbtica], -4,15 [celé bedro] pri tamoxiféne).

Počet všetkých fraktúr hlásených počas liečby a počas následného sledovania bol signifikantne vyšší v skupine s exemestánom ako v skupine s tamoxifénom (169 [7,3 %] v porovnaní so 122 [5,2 %];  $p = 0,004$ ), ale žiadny rozdiel sa nezaznamenal v počte zlomenín označených ako osteoporotické.

#### *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 prežívanie 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 ( $p = 0,004$ ).

<b>Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka (ITT)</b>				
	<b>Počet príhod</b>		<b>Miera rizika (HR)</b>	
	<b>exemestán</b>	<b>tamoxifén</b>	<b>miera rizika</b>	<b>p-hodnota</b>
<b>Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 34,5 mesiacov</b>				
Prežívanie bez choroby <sup>a</sup> Prežívanie bez choroby je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny.	213	306	0,69 (95 % CI: 0,58 – 0,82)	0,00003
<sup>b</sup> Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.				
<sup>c</sup> Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.				
<sup>d</sup> Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.				
Prežívanie bez karcinómu prsníka <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	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 <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	142	204	0,70 (95 % CI: 0,56 – 0,86)	0,00083
Celkové prežívanie <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	116	137	0,86 (95 % CI: 0,67 – 1,10)	0,22962
<b>Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 52 mesiacov</b>				

<b>Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka (ITT)</b>				
	<b>Počet príhod</b>		<b>Miera rizika (HR)</b>	
	<b>exemestán</b>	<b>tamoxifén</b>	<b>miera rizika</b>	<b>p-hodnota</b>
Prežívanie bez choroby <sup>a</sup> Prežívanie bez choroby je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny.	354	453	0,77 (95 % CI: 0,67 – 0,88)	0,00015
<sup>b</sup> Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.				
<sup>c</sup> Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka.				
<sup>d</sup> Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.				
Prežívanie bez karcinómu prsníka <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	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 <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	248	297	0,83 (95 % CI: 0,70 – 0,98)	0,02621
Celkové prežívanie <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	222	262	0,85 (95 % CI: 0,71 – 1,02)	0,07362
<b>Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 87 mesiacov</b>				

<b>Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka (ITT)</b>				
	<b>Počet príhod</b>		<b>Miera rizika (HR)</b>	
	<b>exemestán</b>	<b>tamoxifén</b>	<b>miera rizika</b>	<b>p-hodnota</b>
Prežívanie bez choroby <sup>a</sup> Prežívanie bez choroby je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny. <sup>b</sup> Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka. <sup>c</sup> Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka. <sup>d</sup> Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.	552	641	0,84 (95 % CI: 0,75 – 0,94)	0,002
Prežívanie bez karcinómu prsníka <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	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 <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	353	409	0,85 (95 % CI: 0,74 – 0,98)	0,02425
Celkové prežívanie <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	373	420	0,89 (95 % CI: 0,77 – 1,02)	0,08972
<b>Medián doby liečby 30 mesiacov a medián doby následného sledovania 119 mesiacov</b>				

<b>Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka (ITT)</b>				
	<b>Počet príhod</b>		<b>Miera rizika (HR)</b>	
	<b>exemestán</b>	<b>tamoxifén</b>	<b>miera rizika</b>	<b>p-hodnota</b>
Prežívanie bez choroby <sup>a</sup> Prežívanie bez choroby je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny. <sup>b</sup> Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka. <sup>c</sup> Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka. <sup>d</sup> Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.	672	761	0,86 (95 % CI: 0,77 – 0,95)	0,00393
Prežívanie bez karcinómu prsníka <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	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 <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	411	472	0,86 (95 % CI: 0,75 – 0,98)	0,02213
Celkové prežívanie <sup>Chyba! Nenašiel sa žiaden zdroj odkazov.</sup>	467	510	0,91 (95 % CI: 0,81 – 1,04)	0,15737
CI = interval spoľahlivosti; IES = medziskupinová štúdia s exemestánom; ITT = intention-to-treat, <sup>a</sup> Prežívanie bez choroby je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z akejkoľvek príčiny. <sup>b</sup> Prežívanie bez karcinómu prsníka je definované ako prvý výskyt lokálnej alebo vzdialenej recidívy, kontralaterálneho karcinómu prsníka alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka. <sup>c</sup> Prežívanie bez vzdialenej recidívy je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo smrť z dôvodu karcinómu prsníka. <sup>d</sup> Celkové prežívanie je definované ako výskyt smrti z akejkoľvek príčiny.				

V randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdií AROMASIN pri dennej dávke 25 mg preukázal štatisticky významné predĺženie doby 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 megestrolacetátom u postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka, ktorý progredoval po liečbe alebo počas liečby tamoxifénom podávaným či už ako adjuvantná liečba alebo ako primárna liečba pokročilého ochorenia.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní AROMASINU sa exemestán rýchlo absorbuje. Frakcia dávky, ktorá sa absorbuje z tráviaceho traktu, je vysoká. Absolútna biologická dostupnosť u ľudí nie je známa, aj keď sa očakáva, že je limitovaná v dôsledku efektu prvého prechodu pečeňou. Výsledkom podobného efektu bola 5 % biologická dostupnosť u potkanov a psov. Po podaní jednotlivej dávky 25 mg, je vrchol plazmatickej hladiny 18 ng/ml dosiahnutý po 2 hodinách. Súbežné užívanie s jedlom zvyšuje biologickú dostupnosť o 40 %.

### Distribúcia

Distribučný objem exemestánu, nekorigovaný na biologickú dostupnosť po perorálnom podaní, je cca 20 000 l. Kinetika je lineárna, s terminálnym polčasom eliminácie 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.

### Eliminácia

Exemestán sa metabolizuje oxidáciou metylénovej skupiny na pozícii 6 prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4 a/alebo redukciou 17 ketoskupiny prostredníctvom aldoketoreduktázy, po ktorej nasleduje konjugácia. Klírens exemestánu nekorigovaný na biologickú dostupnosť po perorálnom podaní je cca 500 l/h. Metabolity sú buď inaktívne, alebo inhibujú aromatázu v menšej miere ako materská zlúčenina. Množstvo nezmeneného lieku vylúčeného močom je 1 % dávky. Do jedného týždňa sa močom a stolicou sa vylúčili rovnaké množstvá (40 %) rádioaktívne značeného (<sup>14</sup>C) exemestánu.

### Osobitné skupiny pacientok

#### *Vek*

Nezaznamenala sa významná korelácia medzi vekom pacientok a systémovým pôsobením AROMASINU.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) bola systémová expozícia exemestánu približne 2-krát vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu nie je potrebné meniť dávkovanie.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientok so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene je expozícia exemestánu 2 – 3-krát vyššia ako u zdravých dobrovoľníkov. Vzhľadom na bezpečnostný profil exemestánu nie je potrebné meniť dávkovanie.

## 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, ako 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 ich malá závažnosť pre klinické použitie.

#### Mutagenita

Genotoxická exemestán sa nepreukázala u baktérii (Amesov test), na bunkách čínskeho škrečka (V79), potkaních hepatocytoch ani mikronukleovým testom na myšiacich bunkách. Hoci exemestán bol klastogénny v lymfocytoch *in vitro*, nebol klastogénny vo dvoch štúdiách *in vivo*.

#### Reprodukčná toxikológia

Exemestán bol embryotoxický u potkanov a králikov pri systémovej expozícii hladinám podobným tým, aké zodpovedajú hladinám u ľudí pri dávke 25 mg/deň. V týchto prípadoch sa teratogenita nezistila.

#### Karcinogenita

V dvojročnej štúdiu karcinogenity u samíc potkanov neboli pozorované žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samíc potkanov sa štúdia ukončila v 92. týždni z dôvodu včasného úhynu pre chronickú nefropatiu. V dvojročnej štúdiu karcinogenity u myši 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 pečenevých mikrozomálnych enzýmov, pričom tento účinok bol pozorovaný u myši, ale nie v klinických štúdiách. Nárast výskytu tubulárnych adenómov obličiek sa zistil u samcov myši 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 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**

Obalená tableta:

oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný  
krospovidón  
hypromelóza  
ľahký zásaditý uhličitan horečnatý  
stearát horečnatý  
manitol  
celulóza, mikrokryštalická  
metyl-parahydroxybenzoát  
makrogol 6 000  
polysorbát 80  
polyvinylalkohol  
simetikónová emulzia  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
sacharóza  
oxid titaničitý (E171)  
cetylovaný vosk  
mastenec  
karnaubský vosk

Čierny atrament:

šlak  
etylalkohol  
oxidy železa (E172)

oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

ALU/PVDC/PVC-PVDC blister.

Veľkosť balenia: 15, 20, 30, 90, 100, 120 obalených tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0143/00-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. apríla 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. marca 2007

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2022