

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Exemestane Accord 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje exemestanum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 90,40 mg mannitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo „E25“, druhá strana hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Exemestan je indikován pro adjuvantní léčbu estrogen receptor-pozitivního invazivního časného karcinomu prsu u žen po menopauze (EBC). Jeho podávání následuje po 2-3 letech adjuvantní léčby tamoxifenem.

Exemestan je indikován k léčbě pokročilého karcinomu prsu u žen po přirozeně vzniklé nebo uměle navozené menopauze s progresí onemocnění po léčbě samotným antiestrogenem. Účinnost nebyla zjišťována u pacientek s negativním estrogen receptorovým statutem.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělé a starší pacientky

Doporučená dávka přípravku Exemestane Accord 25 mg je jedna tableta 25 mg jedenkrát denně, užitá perorálně, nejlépe po jídle.

U pacientek s časným karcinomem prsu by měla léčba přípravkem Exemestane Accord 25 mg pokračovat až do dosažení celkové doby pěti let kombinované následné adjuvantní hormonální léčby (nejprve tamoxifenem, poté přípravkem Exemestane Accord 25 mg), příp. kratší dobu, pokud dojde k recidivě nádorového onemocnění.

U pacientek s pokročilým karcinomem prsu by léčba přípravkem Exemestane Accord 25 mg měla pokračovat do doby zjevné progresse tumoru.

U pacientek s jaterní nebo renální insuficiencí není nutná úprava dávky (viz bod 5.2.).

Pediatrická populace

Není doporučeno pro použití u dětí.

4.3. Kontraindikace

Exemestan je kontraindikován u pacientek se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, u žen v premenopauzálním období a u těhotných a kojících žen.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exemestan nesmí být podáván ženám v endokrinním premenopauzálním stavu. Proto by měl být, kdykoliv je to klinicky opodstatněné, postmenopauzální stav potvrzen stanovením hladin LH, FSH a estradiolu.

Exemestan je třeba užívat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Exemestan značně snižuje hladinu estrogenu a po jeho podání byl pozorován úbytek kostní hmoty a zvýšený výskyt fraktur (viz bod 5.1.). Ženy trpící osteoporózou a ty, u nichž je riziko tohoto onemocnění, mají při zahájení adjuvantní léčby přípravkem Exemestane Accord 25 mg podstoupit denzitometrické vyšetření kostní tkáně vycházející ze současných doporučení pro klinickou praxi. Pacientky s pokročilým onemocněním mají podstoupit individuální denzitometrické vyšetření kostní tkáně. Přestože zatím nejsou k dispozici dostatečné údaje o vlivu léčby na úbytek kostní hmoty způsobené přípravkem Exemestane Accord 25 mg, je třeba pacientky léčené exemestanem pečlivě sledovat a u rizikových pacientek zahájit léčbu či profylaxi osteoporózy.

Před zahájením léčby inhibitorem aromatázy je třeba uvážit pravidelná vyšetření hladiny 25-hydroxyvitamínu D vzhledem k vysokému výskytu závažného nedostatku u žen s časným karcinomem prsu. Ženy s nedostatkem vitamínu D mají mít dodatečný přísun vitamínu D.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při *in vitro* sledování se ukázalo, že lék je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 CYP3A4 a aldoketoreduktázami (viz bod 5.2) a neinhibuje významné CYP izoenzymy. V klinických studiích zaměřených na farmakokinetiku neměla specifická inhibice CYP3A4 ketokonazolem významný vliv na farmakokinetiku exemestanu.

V interakční studii s rifampicinem, silným induktorem CYP450, v dávce 600 mg denně a jednorázové dávce exemestanu 25 mg, byla AUC exemestanu snížena o 54 % a C_{max} o 41 %. Vzhledem k tomu, že klinický význam této interakce nebyl vyhodnocen, může současné podávání látek jako rifampicin, antikonvulziva (např. fenytoin a karbamazepin) a bylinné směsi obsahující „hypericum perforatum“ (třezalka tečkovaná), které indukují CYP3A4, snížit účinek přípravku Exemestane Accord 25 mg.

Exemestane Accord 25 mg je nutné používat s opatrností spolu s látkami, které jsou metabolizovány cestou CYP3A4 a mají úzké terapeutické okno. O současném použití přípravku Exemestane Accord 25 mg s jinými protinádorovými léky nejsou klinické zkušenosti.

Exemestane Accord 25 mg nesmí být podáván současně s přípravky obsahujícími estrogen, protože by mohly potlačit jeho farmakologický účinek.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o užití přípravku Exemestane Accord 25 mg v těhotenství. Při reprodukčních studiích na zvířatech se projevíly některé toxické účinky exemestanu (viz bod 5.3.). Možné riziko pro člověka není známo. Exemestan je proto kontraindikován u těhotných žen.

Kojení

Není známo, zda je exemestan vylučován do lidského mléka. Přípravek Exemestane Accord 25 mg by neměly užívat kojící ženy.

Ženy v perimenstruačním období a plodné ženy

Lékař musí s pacientkami, které mohou otěhotnět, včetně pacientek v perimenstruačním období a pacientek s časnou menopauzou, prodiskutovat nutnost používat adekvátní antikoncepci, a to do potvrzení plně postmenopauzální stavu (viz bod 4.3 a 4.4).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Exemestan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Při podávání exemestanu byla pozorována ospalost, spavost, slabost, závratě. Proto mají být pacientky poučeny, že pokud se tyto příznaky projeví, mohou zhoršit jejich fyzickou a/nebo psychickou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Obecně byl exemestan v klinických studiích prováděných s exemestanem při standardní dávce 25 mg/den dobře snášen, a nežádoucí účinky byly zpravidla mírné až středně závažné.

Nežádoucí účinky byly důvodem přerušení léčby u 7,4 % pacientek s časným karcinomem prsu podstupujících adjuvantní léčbu exemestanem, která následovala po počáteční adjuvantní léčbě tamoxifenem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly návaly (22 %), bolesti kloubů (18 %) a únava (16 %).

Nežádoucí účinky byly důvodem přerušení léčby u 2,8 % ze všech pacientek s pokročilým karcinomem prsu. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly návaly horka (14 %) a nauzea (12 %).

Většina nežádoucích účinků může být připisována běžným farmakologickým důsledkům estrogenové deprivace (např. návaly).

Hlášené nežádoucí účinky z klinických studií a post-marketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a podle frekvence.

Pro četnost výskytu je použita následující škála: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a neznámé (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému:

<i>Velmi časté</i>	leukopenie (**)
<i>Časté</i>	trombocytopenie (**)
<i>Není známo</i>	snížení počtu lymfocytů (**)

Poruchy imunitního systému

Méně časté hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté anorexie

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté Deprese, insomnie

Poruchy nervového systému:

Velmi časté bolest hlavy, závratě

Časté syndrom karpálního tunelu, parestzie

Vzácné somnolence

Cévní poruchy:

Velmi časté návaly horka

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté bolest břicha, nauzea

Časté zvracení, průjem, zácpa, dyspepsie

Poruchy jater a žlučových cest:

hepatitida^(†), cholestatická hepatitida^(†)

Vzácné

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi časté hyperhidróza

Časté alopecie, vyrážka, kopřivka, pruritus

Vzácné akutní generalizovaná exantematózní pustulóza^(†)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté bolest kloubů a muskuloskeletární bolest^(*)

Časté osteoporóza, fraktury

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté bolest, únava

Časté periferní edém, astenie

Vyšetření

Velmi časté zvýšení jaterních enzymů, zvýšení bilirubinu v krvi,
zvýšení alkalické fosfatázy v krvi

(*) Včetně: artralgie a méně časté bolesti končetin, osteoartrity, bolesti zad, artritidy, myalgie a ztuhlosti kloubů

(**) U pacientek s pokročilým karcinomem prsu byly hlášeny vzácné případy trombocytopenie a leukopenie. Pokles počtu lymfocytů byl občas pozorován přibližně u 20 % pacientek užívajících exemestan, a to především u pacientek se stávající lymfopenií; nicméně průměrné počty lymfocytů se u těchto pacientek v průběhu času významně nemění ani nebyl pozorován odpovídající zvýšený výskyt virových infekcí. Tyto účinky nebyly pozorovány u pacientek léčených ve studiích časného karcinomu prsu.

^(†) Frekvence vypočítaná podle pravidla 3/X

V tabulce je uvedena četnost předem specifikovaných nežádoucích účinků a onemocnění, bez ohledu na jejich příčinu, které se vyskytly ve studii IES (Intergroup Exemestane Study) sledující pacientky s časným karcinomem prsu. Hlášení zahrnují období léčby a následných 30 dnů po ukončení terapie.

Nežádoucí účinky a choroby	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Návaly horka	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Únava	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Bolest hlavy	305 (13,6%)	255 (11,2 %)
Insomnie	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Zvýšené pocení	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Závrať	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nauzea	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporóza	116 (5,2 %)	66 (2,9%)
Vaginální krvácení	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Gynekologické	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Jiný primární nádor	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Zvracení	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Oční poruchy	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Osteoporotické zlomeniny	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Tromboembolismus	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Infarkt myokardu	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

Četnost výskytu srdečních ischemických příhod v IES studii ve skupinách léčených exemestanem a tamoxifenem byla 4,5 %, respective 4,2 %. Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly pro jakoukoli individuální kardiovaskulární příhodu včetně hypertenze (9,9 % versus 8,4 %), infarktu myokardu (0,6 % versus 0,2 %) a srdečního selhání (1,1 % versus 0,7 %).

V IES studii byl exemestan spojován s vyšším výskytem hypercholesterolemie ve srovnání s tamoxifenem (3,7% versus 2,1%).

V separátní, dvojitě zaslepené, randomizované klinické studii u postmenopauzálních žen s časným karcinomem plic s nízkým rizikem, léčených exemestanem (N = 73) po dobu 24 měsíců, byl exemestan spojován s průměrně 7 – 9% snížením plazmatického HDL cholesterolu, na rozdíl od 1% zvýšení u placebo. Ve skupině užívající exemestan došlo také k 5 – 6% snížení apolipoproteinu A1 na rozdíl od 0 – 2% u placebo. Účinek na další analyzované parametry lipidů (celkový cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein B a lipoprotein A) byl ve skupinách podobný. Klinický význam těchto zjištění je nejasný.

V IES studii byla pozorována vyšší frekvence výskytu žaludečního vředu ve skupině s exemestanem v porovnání se skupinou na tamoxifenu (0,7% versus <0,1%). Většina pacientek léčených exemestanem, které měly žaludeční vřed, užívaly současně léčbu nesteroidními protizánětlivými přípravky a/nebo již měly žaludeční vřed v anamnéze.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Klinické studie byly prováděny na zdravých dobrovolnících s podáním jednorázových dávek exemestanu až 800 mg a u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu s podáním jednorázových dávek až 600 mg denně. Tyto dávky byly dobře snášeny. Jednorázová dávka exemestanu, která by mohla vyvolat život ohrožující příznaky, není známa. Na potkanech a psech byla letalita pozorována při dávkách, které odpovídaly 2000-a 4000-násobku doporučené jednorázové dávky pro člověka přepočtené na mg/m². Neexistuje specifické antidotum pro předávkování a léčba musí být symptomatická. Je indikována všeobecná podpůrná léčba, zahrnující časté monitorování vitálních funkcí a pečlivé sledování pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory aromatázy
ATC: L02BG06

Mechanismus účinku

Exemestan je ireverzibilní steroidní inhibitor aromatázy, strukturou připomínající přírodní substrát androstendion. U žen po menopauze se estrogeny produkují primárně konverzí androgenů na estrogeny prostřednictvím enzymu aromatázy v periferních tkáních. Potlačení tvorby estrogenu pomocí inhibice aromatázy je efektivní a selektivní léčba u hormonálně dependentního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. U postmenopauzálních žen exemestan významně snižuje sérovou koncentraci estrogenu již při počínající dávce 5 mg. Maximální suprese (více než 90 %) je dosaženo dávkou 10–25 mg. Při léčbě karcinomu prsu dávkou 25 mg denně byla u postmenopauzálních žen celková tělesná aromatizace snížena o 98 %.

Exemestan nemá žádnou progesteronovou nebo estrogenovou aktivitu. Slabá androgenní aktivita, způsobená pravděpodobně jeho 17-hydroderivátem, byla pozorována zejména při vysokých dávkách. Ve studii opakovaného denního dávkování neměl exemestan prokazatelný účinek na adrenální biosyntézu kortizolu nebo aldosteronu, stanovených před nebo po stimulaci ACTH, přesto prokázal svoji selektivitu vzhledem k jiným enzymům, které se účastní steroidogeneze.

Proto není nutná náhrada glukokortikoidů nebo mineralokortikoidů. Lehké zvýšení sérové hladiny LH a FSH nezávislé na dávce bylo zjištěno i u nízkých dávek: tento efekt je však očekáván v rámci farmakologické skupiny a je pravděpodobně výsledkem zpětné vazby na úrovni hypofýzy vzhledem k snížení hladiny estrogenů, která stimuluje hypofyzární sekreci gonadotropinů také u postmenopauzálních žen.

Klinická účinnost a bezpečnost

Adjuvantní léčba časného karcinomu prsu

Multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného klinického hodnocení (IES) se zúčastnilo 4 724 postmenopauzálních pacientek, jež trpěly primárním karcinomem prsu estrogen receptor-pozitivního nebo primárním karcinomem neznámého typu. Pacientky, které zůstávaly bez příznaků nemoci po tamoxifenové adjuvantní léčbě trvající 2 až 3 roky, byly randomizovány na dvě skupiny. Jedna z nich užívala po dobu 2 až 3 let exemestan (25 mg/den) a druhá tamoxifen (20 nebo 30 mg/den) tak, aby celková doba trvání hormonální léčby dosáhla 5 let.

Studie IES s mediánem doby následného sledování 52 měsíců

Z výsledků zjištěných po průměrné době léčby cca 30 měsíců a následném sledování průměrně cca 52 měsíců vyplývá, že následná léčba exemestanem, již předcházely 2-3 roky adjuvantní léčby tamoxifenem, vykazuje klinicky a statisticky významné prodloužení doby přežití bez příznaků nemoci (PBN) ve srovnání s pokračující léčbou tamoxifenem. Analýza ukázala, že ve sledovaném období klinického hodnocení exemestan snížil riziko recidivy nádorového onemocnění prsu o 24 % ve srovnání s tamoxifenem (poměr rizika 0,76; $p=0,00015$). Prospěšný účinek exemestanu ve srovnání s tamoxifenem, pokud jde o PBN, je patrný bez ohledu na nodální status nebo předchozí chemoterapii.

Exemestan rovněž významně snížil riziko kontralaterálního karcinomu prsu (poměr rizika 0,57; $p=0,04158$).

V celkové populaci studie byl zaznamenán trend ke zlepšení celkového přežití u exemestanu (222 úmrtí) v porovnání s tamoxifenem (262 úmrtí) s poměrem rizika 0,85 (log-rank test: $p = 0,07362$), což představuje 15% snížení rizika úmrtí ve prospěch exemestanu. Statisticky významné 23% snížení rizika úmrtí (poměr rizika pro celkové přežití 0,77; Wald chi square test: $p = 0,0069$) bylo pozorováno u exemestanu v porovnání s tamoxifenem po úpravě na předem specifikované prognostické faktory (t.j., ER status, stav uzlin, předchozí chemoterapie, užívání HRT a užívání bisfosfonátů).

Hlavní výsledky účinnosti u všech pacientek („intention-to-treat“) a u pacientek s karcinomem prsu s pozitivní expresí estrogenového receptoru po 52 měsících:

Cílová Skupina	Exemestan Událostí /N (%)	Tamoxifen Událostí /N (%)	Poměr rizika (95% CI)	Hodnoty p*
Přežití bez příznaku nemoci^a				
Všechny pacientky	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ pacientky	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Kontralaterální karcinom prsu				
Všechny pacientky	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ pacientky	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Přežití bez karcinomu prsu^b				
Všechny pacientky	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ pacientky	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Přežití bez vzdálené recidivy^c				
Všechny pacientky	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ pacientky	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Celkové přežití^d				
Všechny pacientky	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ pacientky	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank test; ER+ pacientky = estrogen receptor-pozitivní pacientky;

^a Přežití bez příznaků nemoci: doba do prvního výskytu místní nebo vzdálené recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu, nebo do úmrtí z jakékoli příčiny;

^b Přežití bez nádoru prsu: doba do prvního výskytu místní nebo vzdálené recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu nebo do úmrtí na karcinom prsu;

^c Přežití bez vzdálené recidivy: doba do prvního výskytu vzdálené recidivy nebo do úmrtí na karcinom prsu;

^d Celkové přežití: doba do úmrtí z jakékoli příčiny.

V další analýze podskupiny pacientek s **estrogen** pozitivními nebo neznámými receptory byl neupravovaný poměr rizika pro celkové přežití 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$), což představuje klinicky i statisticky významné 17% snížení rizika úmrtí.

Výsledky IES hodnocení vlivu na kosti ukazují, že u žen, jež po 2-3 letech léčby tamoxifenem užívaly exemestan, nastalo mírné snížení BMD (bone mineral density). Četnost zlomenin u pacientek léčených exemestanem hodnocená v průběhu 30 měsíců léčby byla celém klinickém hodnocení vyšší u pacientek užívajících exemestan v porovnání s pacientkami užívajícími tamoxifen (4,5 %, resp. 3,3 %, $p = 0,038$). Výsledky IES hodnocení vlivu na endometrium ukazují, že po 2 letech léčby došlo u pacientek užívajících Exemestan k průměrnému zmenšení tloušťky endometria o 33% ve srovnání s žádnou významnou změnou u pacientek léčených tamoxifenem. Zvětšená tloušťka endometria, zjištěná na počátku klinického hodnocení, se u 54 % pacientek užívajících exemestan upravila a její hodnota se vrátila k normálu (< 5 mm).

Studie IES s mediánem doby následného sledování 87 měsíců

Výsledky zjištěné po průměrné době léčby přibližně 30 měsíců a následném sledování průměrně asi 87 měsíců ukázaly, že následná léčba exemestanem, které předcházely 2-3 roky adjuvantní léčby tamoxifenem, vykazuje klinicky a statisticky významné prodloužení doby přežití bez příznaků nemoci (PBN) v porovnání s pokračující léčbou tamoxifenem. Výsledky ukázaly, že ve sledovaném období klinického hodnocení exemestan významně snížil riziko recidivy nádorového onemocnění prsu o 16 % v porovnání s tamoxifenem (poměr rizika 0,84; $p = 0,002$).

Celkově prospěšný účinek exemestanu ve srovnání s tamoxifenem, pokud jde o PBN, je patrný bez ohledu na stav uzlin nebo předchozí chemoterapii nebo hormonální terapii. Statistický význam nebyl zachován v několika podskupinách s malou velikostí vzorku. Ty naznačovaly trend favorizující exemestan u pacientek s více než 9 pozitivními uzlinami nebo s předchozí chemoterapií CMF. U pacientek s neznámým stavem uzlin, jinou předchozí chemoterapií, stejně tak s neznámým nebo chybějícím stavem po předchozí hormonální léčbě byl pozorován statisticky nevýznamný trend favorizující tamoxifen.

Exemestan rovněž významně prodloužil dobu přežití bez příznaků nemoci (poměr rizika 0,82, $p = 0,00263$), a přežití bez vzdáleného relapsu (poměr rizika 0,85, $p = 0,02425$). Exemestan rovněž snížil riziko kontralaterálního karcinomu prsu, ale účinek nebyl dále statisticky významný ve sledovaném období klinického hodnocení (poměr rizika 0,74, $p = 0,12983$). V celkové populaci studie byl zaznamenán trend ke zlepšení celkového přežití u exemestanu (373 úmrtí) v porovnání s tamoxifenem (420 úmrtí) s poměrem rizika 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), což představuje 11% snížení rizika úmrtí ve prospěch exemestanu. Po úpravě podle předem specifikovaných prognostických faktorů (t.j. ER stav, stav uzlin, předchozí chemoterapie, užívání HRT a užívání bisfosfonátů), statisticky významné 18% snížení rizika úmrtí (poměr rizika pro celkové přežití 0,82; Wald chi square test: $p = 0,0082$) bylo pozorováno u exemestanu v porovnání s tamoxifenem u celé studiové populace.

V další analýze podskupiny pacientek s karcinomem prsu s pozitivní expresí estrogenového receptoru nebo s neznámým stavem byl neupravovaný poměr rizika pro celkové přežití 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), což představuje klinicky a statisticky významné 14% snížení rizika úmrtí.

Výsledky hodnocení vlivu na kosti naznačují, že léčba exemestanem po 2 až 3 roky, po předcházející léčbě tamoxifenem po dobu 3 až 2 let zvýšila ztrátu kostní hmoty během léčby (průměrná změna od výchozí hodnoty hustoty kosti za 36 měsíců vyjádřená v %: -3,37 [páteř], -2,96 [kyčel] u exemestanu a -1,29 [páteř], -2,02 [kyčel] u tamoxifenu). Nicméně ke konci 24měsíčního období po léčbě byly ve změně kostní density proti výchozím hodnotám minimální rozdíly mezi oběma skupinami, v rameni s tamoxifenem bylo finální snížení kostní hustoty ve všech lokalitách mírně vyšší (průměrná změna od výchozí hodnoty hustoty kosti za 24 měsíců po léčbě vyjádřená v %: -2,17 [páteř], -3,06 [kyčel] u exemestanu a -3,44 [páteř], -4,15 [kyčel] u tamoxifenu).

Počet všech fraktur hlášených při léčbě a během následného sledování byl významně vyšší ve skupině s exemestanem oproti skupině s tamoxifenem (169 [7,3%] versus 122 [5,2%]; $p = 0,004$), ovšem v počtu fraktur hlášených jako osteoporotických nebyl zaznamenán žádný rozdíl.

Studie IES s mediánem doby následného sledování 119 měsíců

Výsledky zjištěné po průměrné době léčby přibližně 30 měsíců a následném sledování průměrně asi 119 měsíců ukázaly, že následná léčba exemestanem, které předcházely 2-3 roky adjuvantní léčby tamoxifenem, vykazuje klinicky a statisticky významné prodloužení doby přežití bez příznaků nemoci (PBN) v porovnání s pokračující léčbou tamoxifenem. Analýza ukázala, že ve sledovaném období klinického hodnocení exemestan snížil riziko recidivy nádorového onemocnění prsu o 14 % v porovnání s tamoxifenem (poměr rizika 0,86; $p = 0,00393$). Prospěšný účinek exemestanu ve srovnání s tamoxifenem, pokud jde o PBN, je patrný bez ohledu na stav uzlin nebo předchozí chemoterapii.

Exemestan rovněž významně prodloužil dobu přežití bez příznaků nemoci (poměr rizika 0,83; $<0,00152$) a přežití bez vzdálené recidivy (poměr rizika 0,86; $p = 0,02213$). Exemestan rovněž snížil riziko kontralaterálního karcinomu prsu, ale účinek nebyl dále statisticky významný (poměr rizika 0,75; $p = 0,10707$).

V celkové populaci studie nebyla statisticky odlišná celková doba přežití u obou skupin s 467 úmrtími (19,9 %) ve skupině s exemestanem a 510 úmrtími (21,5 %) ve skupině s tamoxifenem (poměr rizika 0,91; $p = 0,15737$, bez korekce na vícenásobné testování). U podskupiny patientek s pozitivní expresí estrogenového receptoru nebo s neznámým stavem byl neupravovaný poměr rizika celkového přežití 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) ve skupině s exemestanem vzhledem ke skupině s tamoxifenem.

V celkové populaci studie bylo u exemestanu pozorováno statisticky významné 14% snížení rizika úmrtí (poměr rizika pro celkové přežití 0,86; Wald chi square test: $p = 0,0257$) ve srovnání s tamoxifenem po úpravě na předem stanovené prognostické faktory (t.j. ER status, stav uzlin, předchozí chemoterapie, užívání HRT a užívání bisfosfonátů).

U patientek léčených exemestanem byla pozorována nižší incidence dalšího primárního karcinomu (jiného než karcinom prsu), ve srovnání s patientkami léčenými pouze tamoxifenem (9,9 % oproti 12,4 %)

V hlavní studii, která měla medián doby sledování u všech patientek 119 měsíců (0-163,94) a průměrnou dobu trvání léčby exemestanem 30 měsíců (0-40,41), byl hlášen výskyt zlomenin kostí u 169 (7,3 %) patientek ve skupině s exemestanem ve srovnání se 122 (5,2 %) patientkami ve skupině s tamoxifenem ($p = 0,004$).

Výsledky účinnosti z IES u postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu (ITT)				
	Počet událostí		Poměr rizika	
	Exemestan	Tamoxifen	Poměr rizika	Hodnoty- p
30měsíční medián léčby s 34,5měsíčním mediánem sledování				
Přežití bez příznaku nemoci ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Přežití bez karcinomu prsu ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Kontralaterální karcinom prsu	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Přežití bez vzdálené recidivy ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083

Celkové přežití ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
30měsíční medián léčby s 52měsíčním mediánem sledování				
Přežití bez příznaku nemoci ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Přežití bez karcinomu prsu ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Kontralaterální karcinom prsu	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Přežití bez vzdálené recidivy ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Celkové přežití ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
30měsíční medián léčby s 87měsíčním mediánem sledování				
Přežití bez příznaku nemoci ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Přežití bez karcinomu prsu ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Kontralaterální karcinom prsu	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Přežití bez vzdálené recidivy ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Celkové přežití ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
30měsíční medián léčby se 119měsíčním mediánem sledování				
Přežití bez příznaku nemoci ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Přežití bez karcinomu prsu ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Kontralaterální karcinom prsu	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Přežití bez vzdálené recidivy ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Celkové přežití ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI – interval spolehlivosti; IES – „Intergroup Exemestane Study”; ITT - „intention-to-treat“

^a Přežití bez příznaků nemoci: doba do prvního výskytu místní nebo vzdálené recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu, nebo do úmrtí z jakékoli příčiny;

^b Přežití bez karcinomu prsu: doba do prvního výskytu místní nebo vzdálené recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu nebo do úmrtí na karcinom prsu;

^c Přežití bez vzdálené recidivy: doba do prvního výskytu vzdálené recidivy nebo do úmrtí na karcinom prsu;

^d Celkové přežití: doba do úmrtí z jakékoli příčiny.

Léčba pokročilého karcinomu prsu

V randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení vykázal exemestan v dávce 25 mg/den statisticky významné prodloužení doby přežití, doby do progresu onemocnění i doby do selhání léčby ve srovnání se standardní hormonální léčbou megestrol acetátem u postmenopauzálních pacientek s pokročilým karcinomem prsu, který se rozvinul po léčbě tamoxifenem nebo během ní, ať už tamoxifen sloužil jako adjuvantní nebo primární léčba pokročilého onemocnění.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání tablet přípravku Exemestane Accord 25 mg je exemestan rychle vstřebáván. Frakce dávky absorbovaná ze zažívacího traktu je vysoká. Absolutní biologická dostupnost u lidí není známa, ačkoliv se dá předpokládat, že je omezená pro rozsáhlý first-pass efekt. Absolutní biologická dostupnost u potkanů a psů je 5 %. Při jednorázové dávce 25 mg je dosaženo maximální plazmatické hladiny 18 ng/ml po dvou hodinách. Potraviny zvyšují biologickou dostupnost o 40 %.

Distribuce

Distribuční objem exemestanu nekorigovaný na perorální biologickou dostupnost je cca 20 000 litrů. Kinetika je lineární s terminálním eliminačním poločasem 24 hodin. Vazba na plazmatické bílkoviny je přibližně 90% a je nezávislá na koncentraci. Exemestan ani jeho metabolity se neváží na červené krvinky.

Exemestan se po opakovaném podání nekumuluje neočekávaným způsobem.

Eliminace

Exemestan je metabolizován oxidací methylenové skupiny v pozici 6 prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 a/nebo redukcí 17-keto skupiny prostřednictvím aldoketoreduktáz následované konjugací. Clearance exemestanu je cca 500 l/h, bez korekce pro perorální biologickou dostupnost.

Metabolity jsou inaktivní nebo inhibice aromatázy je nižší než u původní látky.

Množství nezměněného léku vyloučeného močí je menší než 1 % dávky. Ekvivalentní množství (40 %) radioaktivně značeného (¹⁴C) exemestanu bylo vyloučeno močí a stolicí během týdne.

Zvláštní skupiny nemocných

Věk: u exemestanu nebyla pozorována signifikantní korelace mezi systémovou expozicí a věkem.

Porucha funkce ledvin: u pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností ($CL_{cr} < 30$ ml/min.) byla systémová expozice exemestanu po jednorázové dávce dvojnásobná v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Vzhledem k bezpečnostnímu profilu exemestanu není třeba dávku upravovat.

Porucha funkce jater: systémová expozice exemestanu byla u jedinců se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností 2-3x vyšší než u zdravých dobrovolníků. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu exemestanu není třeba dávku upravovat.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity: Nálezy v toxikologických studiích s opakovanou dávkou u potkanů a psů obecně odpovídaly farmakologické aktivitě exemestanu, jako například účinky na reprodukční a akcesorní orgány. Jiné toxické účinky (na játra, ledviny nebo CNS) byly pozorovány pouze při expozici dávkám, které významně překračují maximální dávky pro člověka, což ukazuje na minimální význam pro klinické použití.

Mutagenita: Exemestan nebyl genotoxický pro bakterie (Amesův test), V79 linie buněk čínských křečků, potkaní hepatocyty nebo pro myši jádérka. Přestože byl exemestan klastogenní pro lymfocyty in vitro, ve dvou studiích in vivo klastogenní nebyl.

Reprodukční toxicita: Exemestan byl embryotoxický u potkanů a králíků při hladinách systémové expozice podobné expozici získané u člověka při dávce 25 mg/den. Nebyly zaznamenány příznaky teratogenity.

Karcinogenita: Ve dvouleté studii karcinogenity u samic potkanů nebyly pozorovány žádné nádory související s léčbou. U samců potkanů byla studie ukončena v 92. týdnu pro časný úmrtí na chronickou nefropatii. Ve dvouleté studii karcinogenity u myši byl u obou pohlaví pozorován vzestup incidence jaterních novotvarů při středních a vysokých dávkách (150 a 450 mg/kg/den). Tento nálezn je dáván do vztahu s indukcí hepatálních mikrozomálních enzymů, účinkem pozorovaným u myši, avšak ne v klinických studiích. Dále byl pozorován vzestup incidence renálních tubulárních adenomů u myších samců při vysokých dávkách (450 mg/kg/den). Tato změna je považována za druhoě a pohlavně specifickou a byla pozorována při dávce, která je 63-násobkem terapeutické dávky u lidí. Žádný z těchto pozorovaných účinků nebyl shledán klinicky relevantním k léčbě pacientek exemestanem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mannitol
mikrokrytalická celulosa
krospovidon
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
hypermelosa 2506/5
polysorbát 80
koloidný bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa 2910/6 (E464)
makrogol 400
oxid titaničitý (E 171)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PVC-PVdC/Al blistry

Velikost balení: 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 a 120 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/418/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 5. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 3. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 4. 2023