

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AROMASIN 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje exemestanum 25 mg
Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza, methylparaben, stopové množství sodíku.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: téměř bílé až světle šedé kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně černý potisk (7663).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AROMASIN je indikován k adjuvantní léčbě časného invazivního karcinomu prsu s pozitivní expresí estrogenového receptoru u žen po menopauze. Jeho podávání následuje po 2-3 letech adjuvantní léčby tamoxifenem.

Přípravek AROMASIN 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 bez exprese estrogenového receptoru.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělé a starší pacientky

Doporučená dávka přípravku AROMASIN je jedna 25mg tableta jedenkrát denně, nejlépe po jídle.

U pacientek s časným karcinomem prsu má léčba přípravkem AROMASIN pokračovat až do dosažení celkové doby pěti let kombinované následné adjuvantní hormonální léčby (nejprve tamoxifen, poté přípravek AROMASIN), nebo kratší dobu, pokud dojde k relapsu nádorového onemocnění.

U pacientek s pokročilým karcinomem prsu má léčba přípravkem AROMASIN pokračovat, dokud nedojde ke zjevné progresi tumoru.

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

Pediatrická populace

Není doporučeno pro použití u dětí a dospívajících do 18 let.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv složku přípravku uvedenou v bodě 6.1.
Ženy v premenopauzálním období a těhotné a kojící ženy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Přípravek AROMASIN je třeba užívat s opatrností u pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Přípravek AROMASIN značně snižuje hladinu estrogenu a po jeho podání byl pozorován úbytek kostní hmoty a zvýšený výskyt fraktur (viz bod 5.1). U žen s osteoporózou a u těch, u nichž je riziko tohoto onemocnění, má být při zahájení a rovněž v průběhu adjuvantní léčby přípravkem AROMASIN provedeno denzitometrické vyšetření kostní tkáně v souladu se současnými klinickými pokyny a praxí. U pacientek s pokročilou chorobou je třeba hodnotit minerální densitu kostní tkáně případ od případu. Přestože zatím nejsou k dispozici dostatečné údaje o vlivu léčby na úbytek kostní hmoty způsobené přípravkem AROMASIN, pacientky léčené přípravkem AROMASIN mají být pečlivě sledovány a u rizikových pacientek má být zahájena příslušná léčba nebo profylaxe osteoporózy.

U žen s časným karcinomem prsu je třeba před zahájením léčby inhibítorem aromatázy zvážit rutinní vyšetření hladin 25-hydroxyvitaminu D z důvodu k vysoké prevalence závažného nedostatku. Pacientky s nedostatkem vitamínu D mají užívat doplněk s vitamínem D.

Přípravek AROMASIN obsahuje sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Přípravek AROMASIN tablety obsahuje methylparaben, který může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

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 přípravek je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4 a aldoketoreduktázami (viz bod 5.2) a neinhibuje žádné významné CYP izoenzymy. V klinických studiích zaměřených na farmakokinetiku neměla specifická inhibice CYP 3A4 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 léčivých přípravků jako rifampicin, antikonvulziva (např. fenytoin a karbamazepin) a rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), které indukují CYP3A4, snížit účinek přípravku AROMASIN.

Přípravek AROMASIN je nutné používat s opatrností spolu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány cestou CYP3A4 a mají úzké terapeutické okno. O současném použití přípravku AROMASIN s jinými protinádorovými léky nejsou klinické zkušenosti.

Přípravek AROMASIN se nemá podávat 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 AROMASIN v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Aromasin je proto kontraindikován u těhotných žen.

Kojení

Není známo, zda je AROMASIN vylučován do lidského mateřského mléka. AROMASIN nesmí užívat kojící ženy.

Ženy v premenopauzálním období nebo ve fertilním věku

Je nutné, aby lékař probral nutnost adekvátní antikoncepce se ženami, které mohou potenciálně otěhotnět, a to včetně žen v období kolem menopauzy nebo které jsou krátce v postmenopauze, dokud jejich postmenopauzální stav není zcela potvrzen (viz body 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, somnolence, slabost, závratě. Proto mají být pacientky poučeny, že pokud se tyto příznaky projeví, mohou zhoršit jejich fyzické a/nebo psychické schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecně byl přípravek AROMASIN v klinických studiích prováděných s přípravkem AROMASIN při standardní dávce 25 mg/den dobře snášen a nežádoucí účinky byly zpravidla lehké až středně těžké.

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

Nežádoucí účinky byly důvodem přerušení léčby u 2,8 % ze všech patientek 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 horka).

Hlášené nežádoucí účinky z klinických studií a poregistračního sledování jsou níže uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti výskytu.

Četnosti jsou definovány jako: 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 ($< 1/10\,000$); Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	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 ($< 1/10\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
---------------------------------------	-----------------------------	------------------------------------	---	---	--------------------------------	---

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukopenie ^(**)	Thrombocytopenie ^(**)				Snížený počet lymfocytů ^(**)
Poruchy imunitního systému			Hypersensitivita			
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie				
Psychiatrické poruchy	Deprese insomnie					
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě	Syndrom karpálního tunelu, parestázie		Somnolence		
Cévní poruchy	Návaly horka					
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea	Zvracení, průjem, zácpa, dyspepsie				
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení jaterních enzymů, zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení alkalické-fosfatázy v krvi			Hepatitida, cholestatická hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Zvýšené pocení	Alopecie, vyrážka, urtikárie, pruritus		Akutní generalizovaný pustulózní exantém		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kloubů a pohybového aparátu ^(*)	Fraktura, osteoporóza				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest, únava	Periferní edém, astenie				

(*) Zahrnuje: artralgie a méně často bolest končetin, osteoartrózu, bolest zad, artrózu, myalgie a ztuhlost kloubů.

(**) U pacientek s pokročilým karcinomem prsu byly trombocytopenie a leukopenie hlášeny vzácně. Občasné snížení počtu lymfocytů bylo pozorováno přibližně u 20 % pacientek užívajících přípravky AROMASIN, zejména u pacientek s již preexistující lymfopenií. Průměrné hodnoty počtu lymfocytů se však v průběhu terapie u těchto pacientek významně nezměnily, ani nebyl zaznamenán

odpovídající vyšší výskyt virových infekcí. Tyto účinky nebyly pozorovány ve studiích u pacientek s časným karcinomem prsu.

V následující 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 onemocnění	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 poruchy	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Jiný primární nádor	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Zvracení	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Poruchy vidění	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 se zvýšeným výskytem hypercholesterolemie v porovnání s tamoxifenem (3,7 % vs. 2,1 %).

V samostatné dvojitě zaslepené randomizované klinické studii u postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu s nízkým rizikem léčených po dobu 24 měsíců exemestanem (n = 73) nebo placebem (n=73), byl exemestan spojován s průměrným 7-9% snížením HDL cholesterolu v plazmě v porovnání s 1% zvýšením u placebo. Ve skupině s exemestanem došlo také k 5-6% snížení apolipoproteinu A1 v porovnání s 0-2% u placebo. Vliv na ostatní analyzované lipidové parametry (celkový cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein-B a lipoprotein-a) byl v obou léčených skupinách velmi podobný. Klinický význam těchto výsledků není jasný.

V IES studii byla pozorována vyšší četnost výskytu žaludečního vředu v ramenu s exemestanem v porovnání s tamoxifenem (0,7 % versus <0,1 %). Většina pacientek léčených exemestanem, která měla žaludeční vřed, užívala současně nesteroidní protizánětlivé přípravky a/nebo již měla 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 dobrovolnicích s podáním jednorázových dávek až 800 mg přípravku Aromasin 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 po jednorázových perorálních dávkách, které odpovídaly 2000 a 4000násobku doporučené dávky pro člověka přepočtené na mg/m².

Neexistuje specifické antidotum pro předávkování a léčba musí být symptomatická. Je indikována všeobecná podpurná léčba, zahrnující časté monitorování vitálních funkcí a pečlivé sledování pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté hormonů a příbuzná léčiva, inhibitory aromatázy
ATC: L02BG06

Mechanismus účinku

Přípravek AROMASIN 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 přípravek AROMASIN 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 přípravek AROMASIN 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

Multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studie (IES) se zúčastnilo 4 724 postmenopauzálních patientek, jež trpěly primárním karcinomem prsu s pozitivní expresí estrogenového receptoru 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 přípravek AROMASIN (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 době léčby s mediánem cca 30 měsíců a následném sledování s mediánem cca 52 měsíců vyplývá, že následná léčba přípravkem AROMASIN, 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 přípravek AROMASIN 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.

AROMASIN 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:

Cílový parametr Populace	Exemestan Příhody /n (%)	Tamoxifen Příhody /n (%)	Poměr rizika (95% CI)	Hodnota 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 vzdáleného relapsu^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 = pacientky s karcinomem prsu s pozitivní expresí estrogenového receptoru;

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

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

^c Přežití bez vzdáleného relapsu: doba do prvního výskytu vzdáleného relapsu 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 neupravený poměr rizika pro celkové přežití 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$), což představuje klinicky i statisticky významné 17% snížení rizika úmrtí.

Výsledky hodnocení vlivu na kosti ukazují, že u žen, jež po 2-3 letech léčby tamoxifenem užívaly AROMASIN, nastalo mírné snížení BMD (bone mineral density). Četnost zlomenin u pacientek léčených přípravkem AROMASIN hodnocená v průběhu 30 měsíců léčby byla celé klinické studii vyšší u pacientek užívajících přípravek AROMASIN v porovnání s pacientkami užívajícími tamoxifen (4,5 %, resp. 3,3 %, $p=0,038$).

Výsledky hodnocení vlivu na endometrium ukazují, že po 2 letech léčby došlo u pacientek užívajících přípravek AROMASIN ke zmenšení tloušťky endometria s mediánem 33 % ve srovnání s žádnou významnou změnou u pacientek léčených tamoxifenem. Zvětšená tloušťka endometria, zjištěná na počátku klinické studie, se u 54 % pacientek užívajících přípravek AROMASIN upravila a její hodnota se vrátila k normálu (< 5 mm).

Studie IES s mediánem doby následného sledování 87 měsíců

Výsledky zjištěné po době léčby s mediánem přibližně 30 měsíců a následném sledování s mediánem asi 87 měsíců ukázaly, že následná léčba přípravkem AROMASIN, 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 přípravek AROMASIN 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, $p = 0,02425$).

Přípravek AROMASIN 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 finální dobou následného sledování 119 měsíců

Výsledky zjištěné po době léčby s mediánem přibližně 30 měsíců a následném sledování s mediánem 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, $p < 0,00152$), a přežití bez vzdáleného relapsu (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 se celkové přežití mezi oběma skupinami statisticky nelišilo. Ve skupině s exemestanem došlo k 467 úmrtím (19,9 %) a ve skupině s tamoxifenem k 510 úmrtím (21,5 %), (poměr rizika 0,91, $p = 0,15737$, bez korekce na vícenásobné testování). U podskupiny pacientek s pozitivní expresí estrogenového receptoru nebo s neznámým stavem byl neupravovaný poměr rizika pro celkové přežití 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) ve skupině s exemestanem v porovnání se skupinou s tamoxifenem.

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

U pacientek léčených exemestanem byl pozorován nižší výskyt dalšího primárního nádoru (jiného než karcinomu prsu) v porovnání s pacientkami léčenými pouze tamoxifenem (9,9 % versus 12,4 %).

V hlavní studii, ve které byl medián doby následného sledování všech pacientek 119 měsíců (0–163,94) a medián léčby exemestanem 30 měsíců (0–40,41), byla incidence zlomenin kostí hlášena u 169 (7,3 %) pacientek ve skupině s exemestanem a u 122 (5,2 %) pacientek ve skupině s tamoxifenem ($p = 0,004$).

Výsledky účinnosti ve studii IES u postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu (ITT)				
	Počet příhod		Poměr rizika	
	Exemestan	Tamoxifen	Poměr rizika	Hodnota p
Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 34,5 měsíců				
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 vzdáleného relapsu ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56–0,86)	0,00083

Výsledky účinnosti ve studii IES u postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu (ITT)				
	Počet příhod		Poměr rizika	
	Exemestan	Tamoxifen	Poměr rizika	Hodnota p
Celkové přežití ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67–1,10)	0,22962
Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 52 měsíců				
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 vzdáleného relapsu ^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
Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 87 měsíců				
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 vzdáleného relapsu ^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
Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 119 měsíců				
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 vzdáleného relapsu ^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 místního nebo vzdáleného relapsu, kontralaterálního karcinomu prsu nebo do úmrtí z jakékoli příčiny. b. Přežití bez karcinomu prsu: doba do prvního výskytu místního nebo vzdáleného relapsu, kontralaterálního karcinomu prsu nebo do úmrtí na karcinom prsu. c. Přežití bez vzdáleného relapsu: doba do prvního výskytu vzdáleného relapsu nebo do úmrtí na karcinom prsu. d. Celkové přežití: doba do úmrtí z jakékoli příčiny.				

Léčba pokročilého karcinomu prsu

V randomizované, kontrolované klinické studii vykázal přípravek AROMASIN 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 přípravku AROMASIN je exemestan rychle vstřebáván. Frakce dávky absorbovaná ze zažívacího traktu je vysoká. Absolutní biologická dostupnost u člověka 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. Potravinou 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 erythrocyty.

Exemestan se po opakovaném podání nekumuluje neočekávaným způsobem.

Eliminace

Exemestan je metabolizován oxidací methylenové skupiny v pozici 6 prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 a/nebo redukcí 17keto 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 mateřské látky.

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

Zvláštní skupiny nemocných

Věk

U přípravku AROMASIN nebyla pozorována signifikantní korelace mezi systémovou expozicí a věkem.

Renální insuficience

U pacientů s těžkou ledvinovou nedostatečností ($CL_{cr} < 30$ ml/min.) byla systémová expozice přípravku AROMASIN po jednorázové dávce dvojnásobná v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Vzhledem k bezpečnostnímu profilu exemestanu není třeba dávku upravovat.

Jaterní insuficience

Systémová expozice přípravku AROMASIN 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

Toxikologické studie

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

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

Kancerogenita

Ve dvouleté studii kancerogenity u samic potkanů nebyly pozorovány žádné nádory související s léčbou. U samců potkanů byla studie ukončena v 92. týdnu pro časně úmrtí na chronickou nefropatii. Ve dvouleté studii kancerogenity 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 indukci 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 druhově a pohlavně specifickou a byla pozorována při dávce, která je 63násobkem terapeutické dávky u člověka. Žádný z těchto pozorovaných účinků nebyl shledán klinicky relevantním k léčbě pacientek exemestanem.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádno tablety: koloidní hydratovaný oxid křemičitý, krosповidon, hypromelóza, magnesium-stearát, mannitol, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, polysorbát 80.

Potahová vrstva tablety: hypromelóza, polyvinylalkohol, simetikonová emulze, makrogol 6000, sacharóza, hydrát zásaditého uhličitanu hořečnatého, oxid titaničitý, methylparaben, černý inkoust

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

AL-PVDC/PVC-PVDC blistr, krabička.

Velikost balení: 15, 30 a 90 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PFIZER, spol. s r.o.,
Stroupežnického 17,
150 00 Praha 5,
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/005/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 1. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 9. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 3. 2019