

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Exemestan Mylan 25 mg potahované tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna potahovaná tableta obsahuje exemestanum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta

Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Exemestan je indikován k adjuvantní léčbě žen po menopauze, které mají invazivní časný estrogen receptor-pozitivní karcinom prsu a kterým byl po dobu 2-3 let podáván tamoxifen jako počáteční adjuvantní terapie.

Exemestan je indikován k léčbě pokročilého karcinomu prsu u žen v přirozené nebo uměle navozené menopauze, jejichž onemocnění progredovalo po absolvované antiestrogenové terapii. Účinnost léčby u pacientek s estrogen receptor-negativním statutem nebyla prokázána.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování

##### Dospělé a starší pacientky:

*Doporučená dávka přípravku exemestanu je jedna potahovaná tableta (25 mg) denně podávaná perorálně jednou denně, nejlépe po jídle.*

U pacientek s časným karcinomem prsu má léčba exemestanem pokračovat až do dosažení celkové doby pěti let kombinované následné adjuvantní hormonální léčby (nejprve tamoxifenem, poté exemestanem), příp. po kratší době, pokud dojde k recidivě nádorového onemocnění.

U pacientek s pokročilým karcinomem prsu má léčba exemestanem pokračovat do doby zjevné progresse tumoru.

U pacientek s poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

##### *Pediatrická populace*

Použití přípravku není u dětí a dospívajících doporučeno.

##### Způsob podání

Perorální podání

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U žen v premenopauze a u těhotných nebo kojících žen.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Exemestan nesmí být podáván pacientkám s premenopauzálním endokrinním statutem. Proto má být, kdykoli je to klinicky opodstatněné, postmenopauzální stav potvrzen stanovením hladin LH, FSH a estradiolu.

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

Exemestan značně snižuje hladinu estrogenerů a po jeho podávání byl pozorován úbytek kostní hmoty a zvýšený výskyt fraktur (viz bod 5.1). U žen trpících osteoporózou a těch, u nichž je riziko tohoto onemocnění, má být při zahájení adjuvantní léčby exemestanem provedeno vyšetření množství kostního minerálu dle platných klinických postupů a praxe. U pacientek s pokročilou chorobou musí být hustota kostní dřeviny (BDM) posuzována případ od případu. Přestože zatím nejsou k dispozici dostatečné údaje o vlivu léčby na úbytek kostní hmoty způsobené exemestanem, pacientky léčené exemestanem je třeba pečlivě monitorovat a u rizikových pacientek zahájit léčbu nebo profylaxi osteoporosy.

Před zahájením léčby inhibitory aromatázy je třeba zvážit vyšetření hladiny 25-hydroxyvitaminu D, vzhledem k jeho vysoce rozšířenému závažnému nedostatku u žen s časným karcinomem prsu. Ženám s nedostatkem vitaminu D mají být podávány doplňky s vitaminem D.

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 studiu *in vitro* se ukázalo, že léčivá látka je metabolizována prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4 a aldoketoreduktáz (viz bod 5.2) a neinhibuje žádný z významných isoenzymů CYP. V klinické farmakokinetické studii se ukázalo, že specifická inhibice CYP 3A4 ketokonazolem nemá významný vliv na farmakokinetické vlastnosti exemestanu.

V interakční studii s rifampicinem, silným induktorem CYP450, v dávce 600 mg denně a jednorázové dávce exemestanu 25 mg, bylo pozorováno snížení AUC exemestanu 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* (třezalku tečkovanou), které jsou známými induktory CYP3A4, snížit účinek exemestanu.

Exemestan je nutné používat s opatrností společně s látkami, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 a mají nízký terapeutický index. O současném použití exemestanu s jinými protinádorovými léky nejsou klinické zkušenosti.

Exemestan se nemá podávat současně s přípravky obsahujícími estrogen, protože by potlačil jeho farmakologický účinek.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici klinické údaje o užití exemestanu v těhotenství. Při reprodukčních studiích na zvířatech se projeví některé toxické účinky exemestanu (viz bod 5.3). Exemestan je proto kontraindikován u těhotných žen.

##### Kojení

Není známo, zda je exemestan vylučován do lidského mateřského mléka. Exemestan nemají užívat kojící ženy.

##### Ženy v premenopauzálním období nebo v reprodukčním věku

Lékař má diskutovat o nutnosti adekvátní antikoncepce se ženami, které mohou potenciálně otěhotnět včetně žen v premenopauzálním období nebo žen, které právě vstoupily do období menopauzy, a to do doby, než je jejich postmenopauzální status plně potvrzen (viz body 4.3 a 4.4).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při podávání přípravku byla pozorována ospalost, spavost, slabost, závratě. Proto mají být pacientky poučeny, že pokud se tyto příznaky projeví, mohou zhoršit jejich fyzické nebo psychické schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Obecně byl exemestan v klinických studiích 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 adjuvanční léčbu exemestanem, která následovala po počáteční adjuvanční léčbě tamoxifenem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly návaly horka (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 horka).

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou rozděleny podle tříd orgánových systémů a četností výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány takto: 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)

|                                             |                                       |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému:</b> |                                       |
| <i>Velmi časté</i>                          | leukopenie (**)                       |
| <i>Časté</i>                                | trombocytopenie (**)                  |
| <i>Není známo</i>                           | snížení počtu lymfocytů (**)          |
| <b>Poruchy imunitního systému:</b>          |                                       |
| <i>Méně časté</i>                           | hypersenzitivita                      |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy:</b>        |                                       |
| <i>Časté</i>                                | anorexie                              |
| <b>Psychiatrické poruchy:</b>               |                                       |
| <i>Velmi časté</i>                          | deprese, nespavost                    |
| <b>Poruchy nervového systému:</b>           |                                       |
| <i>Velmi časté</i>                          | závratě, bolest hlavy                 |
| <i>Časté</i>                                | syndrom karpálního tunelu, parestezie |
| <i>Vzácné</i>                               | ospalost                              |
| <b>Cévní poruchy:</b>                       |                                       |
| <i>Velmi časté</i>                          | návaly horka                          |
| <b>Gastrointestinální poruchy:</b>          |                                       |
| <i>Velmi časté</i>                          | bolest břicha, nauzea                 |
| <i>Časté</i>                                | zvracení, zácpa, dyspepsie, průjem    |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>       |                                       |

|                                                              |                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Velmi časté</i>                                           | zvýšení hladin hepatických enzymů, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi |
| <i>Vzácné</i>                                                | hepatitida (†), cholestatická hepatitida (†)                                                                     |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</b>                        |                                                                                                                  |
| <i>Velmi časté</i>                                           | zvýšené pocení                                                                                                   |
| <i>Časté</i>                                                 | kožní vyrážka, alopecie, urtikarie, pruritus                                                                     |
| <i>Vzácné</i>                                                | akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (†)                                                                |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</b> |                                                                                                                  |
| <i>Velmi časté</i>                                           | bolest kloubů a kosterního svalstva (*)                                                                          |
| <i>Časté</i>                                                 | osteoporóza, fraktura                                                                                            |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</b>            |                                                                                                                  |
| <i>Velmi časté</i>                                           | bolest, únava                                                                                                    |
| <i>Časté</i>                                                 | periferní edém, astenie                                                                                          |

(\*) Patří sem: artralgie a méně často bolest v končetinách, osteoartróza, bolest zad, artritida, myalgie a ztuhlost kloubů.

(\*\*) U pacientek s pokročilým karcinomem prsu byla vzácně hlášena trombocytopenie a leukopenie. U přibližně 20 % pacientek užívajících exemestan se zjistilo občasné snížení počtu lymfocytů, zejména u pacientek s preexistující lymfopenií. Průměrné hodnoty počtu lymfocytů se však v průběhu terapie u těchto pacientek signifikantně nezměnily, ani nebyl zaznamenán odpovídající vyšší výskyt virových infekcí. Tyto účinky nebyly pozorovány ve studiích u pacientek s časným karcinomem prsu.

(†) Četnost výskytu dle pravidla 3/X

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

| <b>Nežádoucí účinky a choroby</b> | <b>Exemestan<br/>(N = 2249)</b> | <b>Tamoxifen<br/>(N = 2279)</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 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 %)                    |
| Gynekologické                     | 235 (10,5%)                     | 340 (14,9%)                     |
| 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%)                      |
| Jiný primární nádor               | 84 (3,6%)                       | 125 (5,3%)                      |
| Zvracení                          | 50 (2,2%)                       | 54 (2,4%)                       |
| Poruchy vidění                    | 45 (2,0%)                       | 53 (2,3%)                       |
| Tromboembolismus                  | 16 (0,7 %)                      | 42 (1,8 %)                      |
| Osteoporotické zlomeniny          | 14 (0,6 %)                      | 12 (0,5 %)                      |
| Infarkt myokardu                  | 13 (0,6 %)                      | 4 (0,2 %)                       |

Četnost výskytu srdečních ischemických příhod ve studii IES 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 %).

Ve studii IES bylo zjištěno, že s podáváním exemestanu je spojena vyšší incidence hypercholesterolemie v porovnání s tamoxifenem (3,7 % oproti 2,1 %).

Při separátní dvojité slepé randomizované studii provedené se ženami v menopauze s nízkým rizikem vzniku časného karcinomu prsu, kterým byl podáván exemestan (N = 73) nebo placebo (N = 73) po dobu 24 měsíců, bylo zjištěno, že u skupiny léčené exemestanem došlo ke snížení hladiny HDL-cholesterolu v plazmě v průměru o 7 – 9 % v porovnání se skupinou dostávající placebo, kde bylo pozorováno zvýšení o 1 %. Ve skupině léčené exemestanem bylo rovněž pozorováno snížení hladiny apolipoproteinu A1 o 5 – 6 %, zatímco u skupiny léčené placebem bylo toto snížení o 0 – 2 %. V obou skupinách byl zaznamenán velmi podobný vliv na další analyzované lipidové parametry (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein-B a lipoprotein-a). Klinický význam těchto pozorování je nejasný.

V IES studii byla pozorována vyšší frekvence výskytu žaludečního vředu ve skupině s exemestanem v porovnání se skupinou na tamoxifenu (0,7% oproti <0,1%). Většina pacientek léčených exemestanem, která měla žaludeční vřed, užívala současně nesteroidní protizánětlivá léčiva 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: <http://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 2 000 a 4 000 násobku doporučené jednorázové dávky pro člověka přepočtené na mg/m<sup>2</sup>. Pro předávkování neexistuje specifické antidotum 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 kód: L02BG06

#### Mechanismus působení

Exemestan je ireverzibilní steroidní inhibitor aromatázy, strukturou připomínající přírodní substrát androstendion. U žen po menopauze se estrogeny tvoří primárně konverzí androgenů na estrogeny za katalýzy enzymem aromatázou 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 podaný perorálně významně snižuje sérovou koncentraci estrogenu již při počáteční 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 kortisolu nebo aldosteronu, měřených 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 v této farmakologické skupině očekáván a je pravděpodobně výsledkem zpětné vazby na úrovni hypofýzy jako reakce na sníženou hladinu estrogenů, která stimuluje hypofyzární sekreci gonadotropinů také u postmenopauzálních žen.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Adjuvantní léčba časného karcinomu prsu

Multicentrického, randomizovaného, dvojitého zaslepeného klinického hodnocení (IES) se zúčastnilo 4 724 postmenopauzálních pacientek, jež trpěly primárním karcinomem prsu estrogen receptor-pozitivním nebo primárním karcinomem neznámého typu. Pacientky, které zůstávaly bez příznaků nemoci po tamoxifenové adjuvantní léčbě trvající 2 až 3 roky, byly randomizovány do dvou skupin. 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 mediánu doby léčby asi 30 měsíců a následném sledování průměrně cca 52 měsíců vyplývá, že následná léčba exemestanem, jíž 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; Waldův chí kvadrát 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 (52 měsíců) účinnosti u všech pacientek (ITT populace) a u pacientek s estrogen receptor-pozitivním onemocněním jsou shrnuty v následující tabulce:

| Endpoint<br>Skupina                              | Exemestan<br>Událostí /N (%) | Tamoxifen<br>Událostí /N (%) | Hazard ratio<br>(95% CI) | Hodnota<br>p* |
|--------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------|
| <b>Přežití bez příznaku nemoci<sup>a</sup></b>   |                              |                              |                          |               |
| 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       |
| <b>Kontralaterální karcinom prsu</b>             |                              |                              |                          |               |
| 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       |
| <b>Přežití bez karcinomu prsu<sup>b</sup></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       |
| <b>Přežití bez vzdálené recidivy<sup>c</sup></b> |                              |                              |                          |               |
| 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       |
| <b>Celkové přežití<sup>d</sup></b>               |                              |                              |                          |               |
| 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;

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

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

<sup>c</sup> Přežití bez vzdálené recidivy: doba do prvního výskytu vzdálené recidivy nebo do úmrtí na karcinom prsu;

<sup>d</sup> Celkové přežití: doba do úmrtí z jakékoli příčiny.

V další analýze podskupiny patientek s estrogen receptor-pozitivním nebo neznámým statutem 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 hodnocení vlivu na kosti (IES) ukazují, že u žen, jež po 2 - 3 letech léčby tamoxifenem užívaly exemestan, nastalo mírné snížení BMD (bone mineral density). Četnost akutních zlomenin u patientek léčených exemestanem hodnocená v průběhu 30 měsíců léčby byla v celém klinickém hodnocení vyšší u patientek užívajících exemestan v porovnání s patientkami užívajícími tamoxifen (4,5 %, resp. 3,3 %,  $p = 0,038$ ).

Výsledky hodnocení vlivu na endometrium (IES) ukazují, že po 2 letech léčby došlo u patientek užívajících exemestan k zmenšení tloušťky endometria o medián 33 % ve srovnání s žádnou významnou změnou u patientek léčených tamoxifenem. Zvětšená tloušťka endometria, zjištěná na počátku klinického hodnocení, se u 54 % patientek užívajících exemestan upravila a její hodnota se vrátila k normálu ( $< 5$  mm).

#### Studie IES s mediánem doby následného sledování 87 měsíců

Z výsledků zjištěných po průměrné době léčby asi 30 měsíců a následném sledování průměrně asi 87 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 významně snížil riziko recidivy nádorového onemocnění prsu o 16 % ve srovnání 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 nodální status nebo předchozí chemoterapii či hormonální terapii. Statistická významnost se nepotvrdila v několika podskupinách s malou velikostí vzorku. To poukazuje na trend upřednostňující exemestan u patientek s více jak 9 pozitivními uzlinami či u patientek po předchozí chemoterapii (CMF). U patientek, kde není známa informace o stavu uzlin, po jiné předchozí chemoterapii, stejně tak je neznámý/chybějící statut předchozí hormonální terapie, nebyl pozorován žádný statisticky významný trend podporující upřednostňování tamoxifenu.

Kromě toho exemestan významně prodlužuje 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, ačkoliv účinek již nebyl v tomto sledovaném období statisticky významný (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. Statisticky významné 18% snížení rizika úmrtí (poměr rizika pro celkové přežití 0,82; Waldův chí kvadrát test:  $p = 0,0082$ ) bylo pozorováno (v celé sledované populaci) u exemestanu v porovnání s tamoxifenem po úpravě na předem specifikované prognostické faktory (tj. ER status, stav uzlin, předchozí chemoterapie, užívání HRT a užívání bisfosfonátů).

V další analýze podskupiny patientek s pozitivní expresí estrogenového receptoru nebo neznámým stavem byl neupravovaný poměr rizika pro celkové přežití 0,86 (log-rank test:  $p = 0,04262$ ), což představuje klinicky i 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 (BMD) 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 průměrné době léčby přibližně 30 měsíců a následném sledování průměrně asi 119 měsíců vyplývá, že následná léčba exemestanem, které 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 14 % ve srovnání 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 také významně prodloužil dobu přežití bez příznaků nemoci (poměr rizika 0,83;  $p<0,00152$ ) a přežití bez vzdálené recidivy (poměr rizika 0,86;  $p=0,02213$ ). Exemestan také snížil riziko kontralaterálního karcinomu prsu; nicméně účinek nebyl dále statisticky významný (poměr rizika 0,75;  $p=0,10707$ ).

V celkové populaci studie nebylo celkové přežití v obou skupinách statisticky rozdílné, ve skupině léčené exemestanem bylo 467 úmrtí (19,9 %), ve druhé skupině s tamoxifenem bylo 510 úmrtí (21,5 %) (poměr rizika 0,91;  $p=0,15737$ , bez korekce na vícenásobné testování). V podskupině pacientek s pozitivní expresí estrogenového receptoru nebo s neznámým stavem byl ve skupině s exemestanem neupravovaný poměr rizika celkového přežití 0,89 (log-rank test:  $p=0,07881$ ) vzhledem ke skupině s tamoxifenem.

V celkové populaci studie bylo ve skupině s exemestanem pozorováno statisticky významné 14% snížení rizika úmrtí (poměr rizika celkového přežití 0,86; Waldův chí-kvadrát test:  $p=0,0257$ ) ve srovnání s tamoxifenem, po úpravě na předem specifikované prognostické faktory (tj. ER status, stav uzlin, předchozí chemoterapie, užívání HRT a užívání bisfosfonátů).

Snížený výskyt dalšího primárního karcinomu (jiného než karcinom prsu) byl pozorován ve skupině pacientek léčených exemestanem v porovnání se skupinou pacientek léčených pouze tamoxifenem (9,9 % vs 12,4 %).

V hlavní studii, která měla medián doby následného sledování všech pacientek 119 měsíců (0–163,94) a medián trvání léčby exemestanem 30 měsíců (0–40,41), byl hlášen výskyt fraktur kostí u 169 pacientek (7,3 %) ve skupině léčené exemestanem ve srovnání se 122 případy (5,2 %) ve skupině léčené tamoxifenem ( $p=0,004$ ).

| <b>Výsledky účinnosti ze studie IES provedené u postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu (ITT)</b> |                     |                  |                          |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|--------------------------|------------------|
|                                                                                                           | <b>Počet příhod</b> |                  | <b>Poměr rizika</b>      |                  |
|                                                                                                           | <b>Exemestan</b>    | <b>Tamoxifen</b> | <b>poměr rizika</b>      | <b>p-hodnota</b> |
| <b>Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 34,5 měsíce</b>                         |                     |                  |                          |                  |
| Přežití bez příznaku nemoci <sup>a</sup>                                                                  | 213                 | 306              | 0,69 (95% CI: 0,58-0,82) | 0,00003          |
| Přežití bez karcinomu prsu <sup>b</sup>                                                                   | 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 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 142 | 204 | 0,70 (95% CI: 0,56-0,86) | 0,00083 |
| Celkové přežití <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 116 | 137 | 0,86 (95% CI: 0,67-1,10) | 0,22962 |
| <b>Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 52 měsíců</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |     |                          |         |
| Přežití bez příznaku nemoci <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 354 | 453 | 0,77 (95% CI: 0,67-0,88) | 0,00015 |
| Přežití bez karcinomu prsu <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 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 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 248 | 297 | 0,83 (95% CI: 0,70-0,98) | 0,02621 |
| Celkové přežití <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 222 | 262 | 0,85 (95% CI: 0,71-1,02) | 0,07362 |
| <b>Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 87 měsíců</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |     |                          |         |
| Přežití bez příznaku nemoci <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 552 | 641 | 0,84 (95% CI: 0,75-0,94) | 0,002   |
| Přežití bez karcinomu prsu <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 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 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 353 | 409 | 0,85 (95% CI: 0,74-0,98) | 0,02425 |
| Celkové přežití <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 373 | 420 | 0,89 (95% CI: 0,77-1,02) | 0,08972 |
| <b>Medián doby léčby 30 měsíců a medián doby následného sledování 119 měsíců</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |     |                          |         |
| Přežití bez příznaku nemoci <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 672 | 761 | 0,86 (95% CI: 0,77-0,95) | 0,00393 |
| Přežití bez karcinomu prsu <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 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 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 411 | 472 | 0,86 (95% CI: 0,75-0,98) | 0,02213 |
| Celkové přežití <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 467 | 510 | 0,91 (95% CI: 0,81-1,04) | 0,15737 |
| <p>CI = interval spolehlivosti; IES „Intergroup Exemestane Study“; ITT „intention-to-treat“</p> <p>a. Přežití bez příznaku nemoci je definováno jako doba do prvního výskytu lokální nebo vzdálené recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu nebo úmrtí z jakékoli příčiny.</p> <p>b. Přežití bez karcinomu prsu je definováno jako doba do prvního výskytu lokální nebo vzdálené recidivy, kontralaterálního karcinomu prsu nebo úmrtí způsobené karcinomem prsu.</p> <p>c. Přežití bez vzdálené recidivy je definováno jako doba do prvního výskytu vzdálené recidivy nebo do úmrtí způsobeného karcinomem prsu.</p> <p>d. Celkové přežití je definováno jako doba do úmrtí z jakékoliv příčiny.</p> |     |     |                          |         |

#### Léčba pokročilého karcinomu prsu

V randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení vykázal exemestan v dávce 25 mg/den statisticky významné prodloužení doby přežití, doby dogrese onemocnění i doby do selhání léčby ve srovnání se standardní hormonální léčbou megestrolacetátem 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 exemestanu je exemestan rychle absorbován. Frakce dávky absorbovaná ze zažívacího traktu je vysoká. Absolutní biologická dostupnost u lidí není známa, ačkoliv se dá předpokládat,

že je omezená kvůli rozsáhlému first-pass efektu. Podobný efekt vedl u potkanů a psů k dosažení absolutní biologické dostupnosti 5 %. Při jednorázové dávce 25 mg je dosaženo maximální plazmatické hladiny 18 ng/ml po dvou hodinách. Současný příjem potravy zvyšuje 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 a jeho metabolity se neváží na červené krvinky.

Exemestan se po opakovaném podání neočekávaným způsobem nekumuluje.

#### **Biotransformace:**

Exemestan je metabolizován oxidací methylenové skupiny v pozici 6 prostřednictvím isoenzymu CYP3A4 a/nebo redukcí 17-keto skupiny prostřednictvím aldoketoreduktázy následované konjugací. Metabolity jsou inaktivní nebo inhibice aromatázy je nižší než u původní látky.

#### **Eliminace:**

Množství nezměněného léku vyloučeného močí je menší než 1 % dávky. Ekvivalentní množství (40 %) exemestanu radioaktivně značeného ( $^{14}\text{C}$ ) bylo vyloučeno močí a stolicí během týdne. Clearance exemestanu je cca 500 l/hod, bez korekce na perorální biologickou dostupnost.

#### **Zvláštní skupiny nemocných**

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

**Porucha funkce ledvin:** U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min.}$ ) byla systémová expozice exemestanu po jednorázové dávce dvojnásobná v porovnání se zdravými dobrovolníky. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu exemestanu není nutná úprava dávky.

**Porucha funkce jater:** Systémová expozice exemestanu byla u jedinců se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater 2 – 3× vyšší než u zdravých dobrovolníků. Vzhledem k bezpečnostnímu profilu exemestanu není nutná úprava dávky.

### **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), linie buněk V79 čínských křečků, potkaní hepatocyty nebo pro myši jadérka. Přestože byl exemestan klastogenní pro lymfocyty *in vitro*, ve dvou studiích *in vivo* nebyla klastogenita prokázána.

**Reprodukční toxikologie:** Bylo zjištěno, že exemestan je embryotoxický u potkanů a králíků při hladinách systémové expozice podobné hodnotám expozice 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 nálezy je dáván do vztahu s indukcí hepatálních mikrosomálních enzymů, účinkem pozorovaným u myši, avšak ne v klinických studiích. Dále bylo pozorováno zvýšení 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 lidí. Žádný z těchto pozorovaných účinků nebyl shledán klinicky relevantním pro léčbu pacientek exemestanem.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

koloidní bezvodý oxid křemičitý  
krospovidon  
hypromelosa 2910/5  
magnesium-stearát  
mannitol  
mikrokrystalická celulóza  
polysorbát 80  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

#### Potahová vrstva tablety:

hypromelosa 2910/5  
makrogol  
mastek  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílý PVC/PVdC/Al blistr

Velikosti balení:

14, 15, 20, 30, 60, 90, 100 a 120 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní opatření.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

44/042/11-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 5. 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 12. 2018