

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Astexana 25 mg
Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Exemestanum

Jedna potahovaná tableta obsahuje exemestanum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé, kulaté bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo „25“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Astexana je indikován pro adjuvantní léčbu estrogen receptor-pozitivního invazivního časného karcinomu prsu u žen po menopauze. Jeho podávání následuje po 2-3 letech úvodní adjuvantní léčby tamoxifenem.

Přípravek Astexana 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

Dospělí a starší pacienti

Doporučená dávka přípravku Astexana je jedna tableta (25 mg) podávaná perorálně jedenkrát denně po jídle.

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

U pacientek s pokročilým karcinomem prsu by léčba přípravkem Astexana měla pokračovat do doby zjevné progresy tumoru.

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

Pediatrická populace

Není doporučeno podávání u dětí a dospívajících.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Astexana tablety je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku, u žen v premenopauzálním období a u těhotných nebo kojících žen.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Astexana 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.

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

Přípravek Astexana značně snižuje hladinu estrogenu a po jeho podání bylo pozorováno snížení denzity kostní hmoty a zvýšený výskyt fraktur. Ženy trpící osteoporózou a ty, u nichž je riziko tohoto onemocnění, mají při zahájení adjuvantní léčby přípravkem Astexana podstoupit vstupní denzitometrické vyšetření kostní tkáně v souladu se současnými klinickými doporučeními a praxí. U pacientek s pokročilým stádiem onemocnění je třeba hodnotit minerální densitu kostní tkáně případ od případu. Přestože zatím nejsou k dispozici dostatečné údaje o vlivu léčby na úbytek kostní hmoty způsobený přípravkem Astexana, pacientky léčené přípravkem Astexana mají být pečlivě monitorovány a u rizikových pacientek má být zahájena příslušná léčba či 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 prevalenci závažného nedostatku. Pacientky s nedostatkem vitamínu D by měly užívat doplněk s vitamínem D.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V *in vitro* sledování se ukázalo, že lék je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4 a aldoketoreduktázami a neinhibuje významné CYP izoenzymy.

V klinické studii zaměřené 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 byla po podání jednorázové dávky exemestanu 25 mg snížena 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“ (třezalka tečkovaná), u nichž je známo, že indukují CYP3A4, snižovat účinek přípravku Astexana.

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

Přípravek Astexana nesmí být podáván současně s přípravky obsahujícími estrogen, protože by mohly potlačit jeho farmakologický účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dostatečné klinické údaje o podávání přípravku Astexana těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Proto je přípravek Astexana v těhotenství kontraindikován.

Kojení

Není známo, zda se exemestan vylučuje do mateřského mléka. Přípravek Astexana nemají užívat kojící ženy.

Ženy v perimenopauze nebo v reprodukčním věku

Lékař by měl diskutovat o nutnosti adekvátní antikoncepce se ženami, které mohou potenciálně otěhotnět včetně žen v perimenopauzálním období nebo žen, u nichž menopauza právě nastala, a to do doby, než je jejich postmenopauzální stav s jistotou prokázán (viz body 4.3 Kontraindikace a 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při podávání přípravku byla pozorována ospalost, spavost, slabost a závratě. Proto mají být pacientky poučeny, že pokud se tyto příznaky projeví, může být ovlivněna jejich fyzická a/nebo psychická schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Obecně byl přípravek Astexana 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 % patientek s časným karcinomem prsu podstupujících adjuvantní léčbu přípravkem Astexana, která následovala po počáteční adjuvantní 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 patientek s pokročilým karcinomem prsu. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly návaly horka (14 %) a nauzea (12 %).

Většinu nežádoucích účinků lze připsat běžným farmakologickým důsledkům estrogenové deprivace (např. návaly horka).

Hlášené nežádoucí účinky z klinických studií a po uvedení na trh jsou níže uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti výskytu.

Pro četnost výskytu je použita následující škála: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté:

Leukopenie (**)

Vzácné:

Trombocytopenie (**)

Není známo:

Snížený počet lymfocytů (**)

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: Hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: Anorexie

Psychiatrické poruchy:

Velmi časté: Insomnie

Časté: Deprese

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: Bolest hlavy

Časté: Závraťe, syndrom karpálního tunelu, parestázie

Méně časté: Somnolence

Cévní poruchy:

Velmi časté: Návaly horka

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nausea

Časté: Bolest břicha, zvracení, zácpa, dyspepsie, průjem

Poruchy jater a žlučových cest:

Méně časté: Hepatitida^(†), cholestatická hepatitida^(†), vzestup jaterních enzymů^(†), zvýšená hladina bilirubinu v krvi^(†), zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi^(†)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi časté: Zvýšené pocení

Časté: Vyrážka, alopecie, kopřivka, pruritus

Méně časté: Akutní generalizovaná exantémová pustulóza^(†)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Velmi časté: Bolest kloubů a kosterních svalů (*)

Časté: Osteoporóza, fraktura

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Únava

Časté: Bolest, periferní edém

Méně časté: Asténie

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

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

(†) Četnost vypočtena pravidlem 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). Hlášení zahrnují období léčby ve studii 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 %)
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 v IES studii ve skupině léčené exemestanem a tamoxifenem byla 4,5 %, respektive 4,2 %. Nebyly zaznamenány významné rozdíly v žádné individuální kardiovaskulární příhodě včetně hypertenze (9,9 % oproti 8,4 %), infarktu myokardu (0,6 % oproti 0,2 %) a srdečního selhání (1,1 % oproti 0,7 %).

V IES studii byla pozorována vyšší frekvence výskytu hypercholesterolemie ve skupině s exemestanem v porovnání se skupinou na tamoxifenu (3,7% oproti <2,1%).

Ve specifické dvojité zaslepené, randomizované studii u žen po menopauze s časným karcinomem prsu s nízkým rizikem léčené exemestanem (N=73) nebo placebem (N=73) po dobu 24 měsíců, byl exemestan spjat s průměrně 7-9% snížením střední hodnoty HDL-cholesterolu v plasmě ve srovnání s 1% zvýšením při podávání placebo. Bylo také pozorováno 5-6% snížení

apolipoprotein A1 ve skupině léčené exemestanem oproti 0-2% snížení ve skupině užívající placebo.

Vliv na ostatní analyzované lipidové parametry (celkový cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein-B a lipoprotein-a) byl velmi podobný v obou skupinách. Klinický význam těchto výsledků 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 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 dobrovolnících s podáním jednorázových dávek přípravku Astexana až 800 mg a u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu s podáním jednorázových dávek až 600 mg exemestanu denně. Tyto dávky byly dobře snášeny. Jednorázová dávka přípravku Astexana, která by mohla vyvolat život ohrožující příznaky, není známa. Na potkanech a psech byla letalita pozorována při 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 pacientky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté hormonů a příbuzné látky, enzymové inhibitory

ATC kód: L02BG06

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

Exemestan nevykazuje žádnou progesteronovou nebo estrogenovou aktivitu. Slabá androgenní aktivita, způsobená pravděpodobně jeho 17-hydroderivátem, byla pozorována zejména při

podávání vysokých dávek. Ve studiích opakovaného denního podávání neměl exemestan prokazatelný vliv na adrenální biosyntézu kortizolu nebo aldosteronu, měřenou před a po ACTH stimulaci, což ukazuje na jeho selektivitu ve vztahu 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 rámci farmakologické skupiny očekáván a je pravděpodobně výsledkem zpětné vazby na úrovni hypofýzy vzhledem k snížení hladiny estrogenů, která stimuluje hypofyzární sekreci gonadotropinů také u postmenopauzálních žen.

Adjuvantní léčba časného karcinomu prsu

Multicentrického, randomizovaného, dvojité zaslepeného klinického hodnocení se zúčastnilo 4724 postmenopauzálních pacientek, jež trpěly primárním estrogen receptor-pozitivním karcinomem prsu nebo primárním karcinomem prsu neznámého typu. Pacientky, které zůstávaly po adjuvantní léčbě tamoxifenem trvající 2 až 3 roky bez příznaků nemoci, 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.

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 bez příznaků nemoci (PBN) ve srovnání s pokračující léčbou tamoxifenem. Analýza ukázala, že ve sledovaném období klinického hodnocení snížil exemestan 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 zařazené do 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 (např. ER status, stav uzlin, předchozí chemoterapie, užívání HRT a užívání bisfosfonátů).

Hlavní výsledky účinnosti u všech pacientek („intention-to-treat“) a u pacientek s estrogen receptor-pozitivním onemocněním jsou shrnuty v následující tabulce:

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 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.

V další analýze podskupiny pacientek s estrogen pozitivním nebo neznámým statutem 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 exemestan, nastalo mírné snížení denzity kostní hmoty (BMD, bone mineral density). V souhrnné klinické studii byla četnost zlomenin hodnocená v průběhu 30 měsíců léčby vyšší u pacientek léčených přípravkem Astexana 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 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 přípravek Astexana upravila a její hodnota se vrátila k normálu (< 5 mm).

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 (TTP) i doby do selhání léčby (TTF) ve srovnání se standardní hormonální léčbou megestrol acetátem u postmenopauzálních pacientek s pokročilým karcinomem prsu, u nichž došlo k progresi během nebo po léčbě tamoxifenem podávaným buď jako adjuvantní nebo primární léčba pokročilého onemocnění.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání přípravku Astexana 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. Podobný efekt vede u potkanů a psů k hodnotě absolutní biologické dostupnosti 5%. Po podání jednorázové dávky 25

mg je dosaženo maximální plazmatické hladiny 18 ng/ml za přibližně dvě hodiny. Podávání společně s jídlem 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 ani jeho metabolity se neváží na červené krvinky.

Exemestan se po opakovaném podání nekumuluje neočekávaným způsobem.

Metabolismus a vylučování:

Exemestan je metabolizován oxidací methylenové skupiny v pozici 6 prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 a/nebo redukcí 17-keto skupiny prostřednictvím aldotetoreduktáz následované konjugací. Clearance exemestanu je cca 500 l/h, bez korekce na 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 nebyl pozorován významný vztah mezi systémovou expozicí a věkem.

Porucha funkce ledvin:

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ($CL_{cr} < 30$ ml/min) byla systémová expozice exemestanu dvojnásobná v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Vzhledem k bezpečnostnímu profilu exemestanu není třeba dávku upravovat.

Porucha funkce jater:

Systémová expozice exemestanu byla u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater 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: Výsledky toxikologických studií s opakovaným podáváním u potkanů a psů obecně odpovídaly farmakologické aktivitě exemestanu, jako například účinky na reprodukční a akcesorní orgány (adnexa). 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 systémové expozici podobné expozici u člověka při dávce 25mg/den. Nejsou důkazy o teratogenitě.

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 indukci hepatálních mikrozomálních enzymů, který byl

pozorován u myši, avšak ne v klinických studiích. Dále byl pozorován vzestup incidence renálních tubulárních adenomů u myších samečů při vysokých dávkách (450 mg/kg/den). Tato změna je považována za druhově a pohlavně specifickou a byla pozorována při dávkách odpovídajících 63násobku terapeutické dávky u lidí. Žádný z těchto pozorovaných účinků nebyl shledán klinicky relevantním pro pacientky léčené exemestanem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mannitol (E421)

Kopovidon (K 28)

Krospovidon (Typ A)

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

(mikrokrytalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)

Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva:

Hypromelosa (E464)

Makrogol 400

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 pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVdC/Al blistr – 10 potahovaných tablet v blistru

Jedna krabička obsahuje 30, 90 nebo 100 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

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów MazowieckiPolsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/436/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.5.2010
Datum posledního prodloužení registrace: 18.12.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.09.2015