

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exemestane Accord, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda powlekana tabletką zawiera 25 mg eksemestanu (*Exemestanum*)
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletką powlekana zawiera 90,4 mg mannitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Tabletki są białe lub prawie białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe, powlekane, z oznaczeniem „E25” wytłoczonym po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Eksemestan jest wskazany w leczeniu uzupełniającym wczesnego inwazyjnego raka piersi z dodatnim receptorem estrogenowym u kobiet po menopauzie, które przez 2 - 3 lata były poddane terapii uzupełniającej tamoksyfenem.

Eksemestan jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub sztucznie wywołanego stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego u pacjentek z guzami nowotworowymi bez receptorów estrogenowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i pacjentki w podeszłym wieku

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletką 25 mg stosowana raz na dobę, po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi, terapię eksemestaniem należy kontynuować do zakończenia skojarzonego sekwencyjnego hormonalnego leczenia uzupełniającego trwającego przez 5 lat (eksemestan podawano po tamoksyfenie) lub krócej, jeśli nastąpi nawrót guza.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, należy kontynuować leczenie eksemestaniem do momentu ewidentnej progresji guza.

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Eksemestan w tabletkach jest przeciwwskazany u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, u kobiet przed menopauzą i u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Eksemestanu nie należy stosować u kobiet ze statusem hormonalnym przed menopauzą. Dlatego, o ile jest to klinicznie właściwe, należy potwierdzić stan po menopauzie oznaczając aktywność LH, FSH i estradiolu.

Eksemestan należy stosować z ostrożnością u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Eksemestan zawiera substancję zakazaną do stosowania, która może dać pozytywny wynik badania kontroli dopingowej.

Eksemestan jest silnym środkiem zmniejszającym stężenie estrogenu we krwi. Po podaniu eksemestanu obserwowano zmniejszenie mineralnej gęstości kości i zwiększony odsetek złamań kości (patrz punkt 5.1). Podczas leczenia uzupełniającego eksemestaniem, u kobiet z osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy należy wykonać pomiar gęstości mineralnej kości w oparciu o aktualne wytyczne odnoszące się do praktyki klinicznej. U pacjentek z zaawansowaną chorobą należy ocenić gęstość mineralną kości indywidualnie. Chociaż brak odpowiednich danych, które potwierdzają wpływ leczenia na utratę mineralnej gęstości kości, spowodowaną stosowaniem eksemestanu, pacjentki otrzymujące eksemestan w tabletkach należy dokładnie monitorować, a u pacjentek z grupy ryzyka należy rozpocząć leczenie osteoporozy lub profilaktykę.

Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem aromatazy należy rozważyć przeprowadzenie rutynowego oznaczenia stężenia 25-hydroksy-witaminy D, ze względu na dużą częstość występowania ciężkiej hipowitaminozy u kobiet z wczesnym rakiem piersi. Pacjentki z niedoborem witaminy D powinny otrzymywać jej suplementację.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania prowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że produkt leczniczy jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450 (CYP) 3A4 oraz aldo-ketoreduktaz (patrz punkt 5.2) i nie hamuje działania żadnych z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki produktu, swoiste hamowanie CYP 3A4 przez ketokonazol nie wykazało istotnego wpływu na farmakokinetykę eksemestanu.

W badaniu interakcji z ryfampicyną, po podaniu silnego induktora CYP450 w dawce 600 mg raz na dobę oraz pojedynczej dawki eksemestanu 25 mg, wartość AUC eksemestanu ulegała zmniejszeniu o 54%, zaś C_{max} o 41%. Ze względu na to, że nie oceniano znaczenia klinicznego interakcji, jednoczesne stosowanie leków, takich jak ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina) oraz produktów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), o których wiadomo, że indukują CYP3A4, może zmniejszać skuteczność działania eksemestanu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania eksemestanu z lekami, które są metabolizowane z udziałem CYP3A4 i mają wąski zakres działania terapeutycznego. Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania eksemestanu w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi.

Eksemestanu nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi zawierającymi estrogeny, gdyż osłabiają one farmakologiczne działanie produktu leczniczego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania eksemestanu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3), dlatego eksemestan jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy eksemestan przenika do mleka kobiecego. Eksemestanu nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

Kobiety w okresie przedmenopauzalnym lub w okresie rozrodczym

Lekarz powinien omówić z kobietami w okresie rozrodczym, w tym z kobietami w okresie przed menopauzą lub kobietami, które od niedawna są po menopauzie (do czasu ostatecznego ustalenia się równowagi hormonalnej), konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Doniesiono o przypadkach występowania senności, osłabienia i zawrotów głowy po zastosowaniu leku. Należy poinformować pacjentki, że wystąpienie tego typu objawów może zmniejszyć ich fizyczną i (lub) umysłową sprawność wymaganą do obsługi maszyn i prowadzenia samochodu.

4.8 Działania niepożądane

Eksemestan był ogólnie dobrze tolerowany we wszystkich badaniach klinicznych, w których zastosowano standardową dawkę leku 25 mg na dobę. Działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Współczynnik odstawienia produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych wynosił 7,4% u pacjentek z wczesnym rakiem piersi, które poddano leczeniu uzupełniającemu eksemestaniem, po wstępnej terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) i zmęczenie (16%).

Współczynnik odstawienia produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych wynosił 2,8% w całej badanej populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały uderzenia gorąca (14%) i nudności (12%).

Większość działań niepożądanych może być przypisana konsekwencji farmakologicznego niedoboru estrogeny (np. uderzenia gorąca).

Zgłoszone działania niepożądane pochodzące zarówno z badań klinicznych jak i z danych po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$) często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często Leukopenia (**)

Rzadko Trombocytopenia (**)

Nieznana Zmniejszenie liczby limfocytów (**)

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często Nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często Jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo często Bezsenność

Często Depresja

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często Bóle głowy

Często Zawroty głowy, zespół cieśni kanału nadgarstka, parestezje

Niezbyt często Senność

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często Uderzenia gorąca

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często Nudności

Często Ból brzucha, wymioty, zaparcia, niestrawność biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często Zapalenie wątroby^(†), cholestatyczne zapalenie wątroby^(†) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych^(†), bilirubiny^(†) i fosfatazy alkalicznej^(†) we krwi

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często Nasilone pocenie się

Często Wysypka, łysienie, pokrzywka, świąd

Niezbyt często Ostra uogólniona osutka krostkowa^(†)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo często Bóle stawów i mięśniowo-szkieletowe (*)

Często Osteoporoza, złamania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często Zmęczenie

Często Ból, obrzęki obwodowe

Niezbyt często Osłabienie

(*) W tym: ból stawów, rzadziej ból kończyn, zapalenie kości i stawów, ból pleców, zapalenie stawów, ból mięśniowy i sztywność stawów

(**) U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi rzadko stwierdzano trombocytopenię i leukopenię.

U około 20% pacjentek otrzymujących eksemestan sporadycznie obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów we krwi, szczególnie nasilone u pacjentek z limfopenią występującą przed leczeniem. Średnia liczba limfocytów u tych pacjentek nie zmieniała się jednak znacząco w czasie i nie odnotowano też zwiększenia współwystępujących zakażeń wirusowych. Tego typu działań nie obserwowano u pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.

(*) Częstość określono według zasady 3/X

Poniższa tabela przedstawia częstość występowania predefiniowanych działań niepożądanych i chorób w badaniu wczesnego raka piersi (IES), które niezależnie od przyczyn wystąpiły u pacjentek w czasie prowadzenia badania próbnego, a także do 30 dni po przerwaniu terapii próbnej.

Działania niepożądane i choroby	eksemestan (n = 2249)	tamoksyfen (n = 2279)
Uderzenia gorąca	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Zmęczenie	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Ból głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Bezsenna	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Nasilone pocenie się	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Dolegliwości ginekologiczne	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Zawroty głowy	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nudności	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporoza	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Krwawienia z pochwy	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Inne nowotwory pierwotne	84 (3,6%)	125 (5,3%)
wymioty	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Zaburzenia widzenia	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Choroba zakrzepowo-zatorowa	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Złamanie w wyniku osteoporozy	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Zawał mięśnia sercowego	13 (0,6%)	4 (0,2%)

W badaniu IES, częstość występowania choroby niedokrwiennej serca w grupie pacjentek leczonych eksemestanem i tamoksyfenem wynosiła odpowiednio 4,5% względem 4,2%. Nie stwierdzono znaczącej różnicy dla żadnego ze zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia (9,9% względem 8,4%), zawału mięśnia sercowego (0,6% względem 0,2%) i niewydolności serca (1,1% względem 0,7%).

W badaniu IES, podawanie eksemestanu było związane z większym odsetkiem występowania wzrostu stężenia cholesterolu we krwi w porównaniu z tamoksyfenem (3,7% względem 2,1%).

W oddzielnym, podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu z udziałem kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi o małym zagrożeniu leczonych eksemestanem (n = 73) lub placebo (n = 73) przez 24 miesiące, podawanie eksemestanu wywoływało przeciętnie zmniejszenie od 7 do 9% cholesterolu HDL w osoczu, względem jego zwiększenia o 1% po podaniu placebo. Zaobserwowano również zmniejszenie od 5 do 6% apolipoproteiny A1 w grupie przyjmującej eksemestan względem 0-2% w grupie przyjmującej placebo. Wpływ na inne oceniane parametry lipidowe (całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, trójglicerydów apolipoproteiny B i lipoproteiny A) był zbliżony w obu leczonych grupach. Znaczenie kliniczne tych wyników jest niejasne.

W badaniu IES, częściej obserwowano owrzodzenia żołądka w grupie leczonej eksemestanem

w porównaniu z grupą leczoną tamoksyfenem (0,7% względem <0,1%). Większość pacjentek z owrzodzeniami żołądka leczonych eksemestaniem poddano jednoczesnej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i (lub) mieli oni chorobę wrzodową żołądka w wywiadzie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem eksemestanu podawanego w pojedynczej dawce do 800 mg u zdrowych ochotniczek i w dawce do 600 mg na dobę u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie jest znana wielkość pojedynczej dawki eksemestanu, która mogłaby wywoływać objawy zagrożenia życia pacjentki. U szczurów i psów, obserwowano zgon po podaniu pojedynczych dawek doustnych, odpowiednio 2 000 i 4 000 razy większych niż dawka zalecana u ludzi w przeliczeniu mg/m² pc. Brak specyficznego antidotum w przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe. Wskazane jest zastosowanie ogólnego leczenia objawowego, które obejmuje częstą kontrolę podstawowych czynności życiowych i ścisłą obserwację stanu pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: steroidowy inhibitor aromatazy; substancja przeciwnowotworowa.

Kod ATC: L02B G06

Eksemestan jest nieodwracalnym, steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androgenów do estrogenów z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy stanowi skuteczne i wybiórcze leczenie hormonozależnego raka piersi u kobiet w okresie po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan podawany doustnie istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy począwszy od dawki 5 mg, powodując maksymalną supresję (>90%) po dawce 10-25 mg. U pacjentek po menopauzie, z rakiem piersi leczonych dawką dobową wynoszącą 25 mg, całkowita aromatyzacja w organizmie była zmniejszona o 98%.

Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności progestagenowej ani estrogenowej. W wyniku podawania dużych dawek leku, obserwowano niewielką aktywność androgeną, związaną prawdopodobnie z pochodną 17-wodoro. W badaniach klinicznych po podaniu wielokrotnych dawek dobowych eksemestanu nie wykazywał wykrywalnego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH. Świadczy to o wybiórczym działaniu eksemestanu w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy.

Z tego względu nie jest konieczna substytucja glikokortykoidów lub mineralokortykoidów. Niezależnie od dawki, niewielkie zwiększenie aktywności LH i FSH w surowicy obserwowano nawet po podaniu małych dawek produktu leczniczego. Należy jednak spodziewać się takiego działania w tej grupie farmakologicznej i wynika ono prawdopodobnie z pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, powstającej na skutek zmniejszenia stężenia estrogenów stymulujących wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi

Przeprowadzono wielośrodkowe, podwójnie ślepe, randomizowane badanie z udziałem 4724 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi posiadających receptory estrogenu lub o nieznanym statusie receptorowym. Pacjentki pozostające w okresie remisji po zakończeniu leczenia uzupełniającego tamoksyfenem trwającego od 2 do 3 lat zostały losowo przydzielone do grupy eksemestanu podawanego w dawce 25 mg na dobę (leczenie trwające od 2 do 3 lat) lub do grupy tamoksyfenu podawanego w dawce 20 lub 30 mg na dobę (leczenie hormonalne trwające 5 lat).

Po medianie leczenia trwającego około 30 miesięcy oraz po medianie obserwacji trwającej około 52 miesięcy, z danych wynika, że zastosowanie leczenia eksemestanem bezpośrednio po trwającej od 2 do 3 lat terapii uzupełniającej tamoksyfenem było związane z klinicznie i statystycznie znaczącym zwiększeniem przeżycia wolnego od choroby (DFS), w porównaniu z kontynuacją leczenia tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w obserwowanym okresie badania eksemestan zmniejszał ryzyko nawrotu raka piersi o 24% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka wynosił 0,76; $p=0,00015$). Korzyści płynące z zastosowania eksemestanu względem tamoksyfenu w zakresie długości przeżycia wolnego od choroby obserwowano niezależnie od stanu węzłów chłonnych lub uprzedniej chemioterapii.

Eksemestan znacząco zmniejszał również ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi (współczynnik ryzyka 0,57, $p=0,04158$).

W całej badanej populacji, obserwowano zwiększone przeżycie całkowite dla eksemestanu (222 zgonów) w porównaniu z tamoksyfenem (262 zgonów) ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,85 (test log-rank: $p = 0,07362$), co stanowiło zmniejszenie ryzyka zgonu o 15% po podaniu eksemestanu. Statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 23% (współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,77; test chi-kwadrat Walda: $p = 0,0069$) obserwowano dla eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem po dopasowaniu do wcześniej określonych czynników prognostycznych (tj., stan receptorów estrogenowych (ER), stan węzłów chłonnych, uprzednia chemioterapia, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) i zastosowanie bisfosfonianów).

Podstawowe wyniki dotyczące skuteczności u wszystkich pacjentek (populacja ITT) i u pacjentek z receptorem estrogenowym zebrano w poniższej tabeli:

Punkt końcowy	Eksemestan	Tamoksyfen	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p*
Populacja	Zdarzenia /n (%)	Zdarzenia /n (%)		
Przeżycie wolne od choroby^a				
Wszystkie pacjentki	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Stan ER+ pacjentki	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	75 (0,65-0,88)	0,00030
Rak drugiej piersi				
Wszystkie pacjentki	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Stan ER+ pacjentki	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Przeżycie wolne od raka piersi^b				
Wszystkie	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041

pacjentki				
Stan ER+ pacjentki	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Przeżycie wolne od wznowy odległej^c				
Wszystkie pacjentki	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Stan ER+ pacjentki	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Przeżycie całkowite^d				
Wszystkie pacjentki	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Stan ER+ pacjentki	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Test log-rank; stan ER+ pacjentki = pacjentki z receptorami estrogenowymi;

^aPrzeżycie wolne od choroby określa się jako pierwsze wystąpienie wznowy miejscowej bądź odległej, raka drugiej piersi lub zgonu (niezależnie od przyczyny);

^bPrzeżycie wolne od raka piersi określa się jako pierwsze wystąpienie wznowy miejscowej bądź odległej, raka drugiej piersi lub zgonu z powodu raka piersi;

^cPrzeżycie wolne od wznowy odległej określa się jako pierwsze wystąpienie wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi;

^dPrzeżycie całkowite określa się jako wystąpienie zgonu (niezależnie od przyczyny).

W dodatkowej analizie podgrupy pacjentek z receptorem **estrogenowym** lub o nieznanym statusie receptorowym, wskaźnik ryzyka dotyczący niewyrównanego przeżycia całkowitego wynosił 0,83 (test log-rank: $p = 0,04250$), co stanowiło klinicznie i statystycznie znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki badań kości wykazały, że u kobiet leczonych eksemestaniem, u których wcześniej zastosowano trwające od 2 do 3 lat leczenie tamoksyfenem występowało zmniejszenie gęstości mineralnej kości o umiarkowanym nasileniu. W badaniu ogólnym, odsetek występowania nagłych złamań w wyniku leczenia oszacowany podczas 30-miesięcznego leczenia był wyższy u pacjentek leczonych eksemestaniem w porównaniu z pacjentkami leczonymi tamoksyfenem (4,5% i 3,3% odpowiednio, $p=0,038$).

Wyniki badań dotyczących błony śluzowej macicy wskazują, że po dwóch latach leczenia występowało zmniejszenie mediany gęstości błony śluzowej macicy o 33% u pacjentek leczonych eksemestaniem w porównaniu z niezauważalnym odchyleniem wartości mediany u pacjentek leczonych tamoksyfenem. Zagęszczenie błony śluzowej macicy zgłaszane na początku badania powracało do wartości prawidłowych (< 5 mm) u 54% pacjentek leczonych eksemestaniem.

Leczenie zaawansowanego raka piersi

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym w jednakowych grupach wiekowych, eksemestan podawany w dawce dobowej 25 mg powodował statystycznie istotne wydłużenie przeżycia, czasu do progresji (TTP), czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF), w porównaniu ze standardowym leczeniem hormonalnym octanem megestrolu. W badaniu tym brały udział pacjentki po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, który uległ progresji podczas lub po terapii tamoksyfenem zastosowanym zarówno jako leczenie uzupełniające lub jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanej choroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym eksemestanu w tabletkach, eksemestan jest szybko wchłaniany. Duża część dawki jest wchłaniana z przewodu pokarmowego. Całkowita biodostępność u ludzi jest nieznana, chociaż wydaje się, że jest ograniczona w wyniku szybkiego i intensywnego metabolizmu w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Podobny wynik (5%) otrzymano przy określeniu absolutnej biodostępności

u szczurów i psów. Po dwóch godzinach od podania pojedynczej dawki 25 mg osiągnięte jest maksymalne stężenie leku w osoczu - 18 ng/ml. Podawanie leku jednocześnie z pokarmem zwiększa biodostępność o 40%.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji niewydalonego eksemestanu po podaniu doustnym wynosi około 20 000 l. Kinetyka jest liniowa, a okres półtrwania wynosi 24 godziny. Wiązanie z białkami osocza osiąga 90% i jest niezależne od stężenia. Eksemestan i jego metabolity nie wiążą się z czerwonymi krwinkami. Eksemestan nie ulega kumulacji w organizmie w sposób nieprzewidywalny w wyniku wielokrotnego podawania.

Metabolizm i wydalanie:

Eksemestan jest metabolizowany przez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 w wyniku działania izoenzymu CYP 3A4 i (lub) redukcji grupy ketonowej w pozycji 17 przez aldo-ketoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania. Klirens niewydalonego eksemestanu po podaniu doustnym wynosi około 500 l/h.

Metabolity eksemestanu są nieaktywne lub hamowanie aromatazy w wyniku ich działania jest mniejsze niż leku niezmiennego.

Z podanej dawki leku 1% jest wydalane w moczu w postaci niezmiennego. W ciągu tygodnia od podania dawki eksemestanu w moczu i w kale można wykryć po 40% leku znakowanego ¹⁴C.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek: Nie zaobserwowano istotnej zależności między ogólnoustrojową ekspozycją eksemestanu a wiekiem pacjentek.

Niewydolność nerek:

U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), ogólnoustrojowa ekspozycja eksemestanu była 2 razy wyższa niż u zdrowych ochotników. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu, dostosowanie dawek u tych pacjentek nie jest konieczne.

Niewydolność wątroby:

U pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, ogólnoustrojowe działanie eksemestanu jest 2-3 razy większe niż u zdrowych ochotników. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu, dostosowanie dawek u tych pacjentek nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności: W badaniach toksyczności po podawaniu dawek wielokrotnych u szczurów i psów stwierdzono działanie farmakologiczne, takie jak wpływ na narządy rozrodcze i gruczoły dodatkowe. Inne działania toksyczne (na wątrobę, nerki lub ośrodkowy układ nerwowy) obserwowano jedynie po ekspozycji na lek znacznie większej niż maksymalne wielkości dawek stosowane dotąd u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w zastosowaniu klinicznym.

Mutagenność: Nie stwierdzono właściwości genotoksycznych eksemestanu u bakterii (test Ames), w komórkach V79 chińskich chomików, w hepatocytach szczurów ani w teście jąderkowym u myszy. Chociaż eksemestan wykazywał właściwości genoklastyczne w limfocytach *in vitro*, nie stwierdzono jego zdolności do rozdzielania genów w dwóch badaniach *in vivo*.

Toksyczność rozrodcza: Eksemestan był embriotoksyczny u szczurów i królików podczas ogólnoustrojowej ekspozycji na lek, którą osiąga się u ludzi stosując dawkę 25 mg na dobę. Brak dowodów wskazujących na działanie teratogenne leku.

Rakotwórczość: Dwuletnie badania nad rakotwórczością u samic szczurów nie wykazały obecności żadnych guzów, które mogą być wynikiem leczenia. Badanie dotyczące samców szczurów zostało przerwane w 92 tygodniu, z powodu przedwczesnej śmierci wywołanej przewlekłą chorobą nerek.

Na podstawie dwuletnich badań nad rakotwórczością u myszy stwierdzono zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u obu płci po podaniu średnich i wysokich dawek (150 i 450 mg/kg mc. na dobę). Te wyniki badań są związane z indukcją mikrosomalnych enzymów wątroby - działanie obserwowane u myszy, nie zaś w badaniach klinicznych. Obserwowano również zwiększenie odsetka występowania gruczolaków w kanalikach nerkowych u samców myszy po podaniu wysokich dawek (450 mg/kg mc. na dobę). Zmiany te wystąpiły po podaniu dawek 63-krotnie większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi. Stąd, twierdzi się, że są one specyficzne dla gatunku i płci. Uznano, że żadne z tych zaobserwowanych działań nie mają znaczenia klinicznego w leczeniu pacjentek eksemestane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Hypromeloza

Polisorbat 80

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki – Opadry 03B58900 White:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Exemestane Accord, 25 mg, tabletki jest dostępny w białych, nieprzezroczystych blistrach PVC/PVdC/Aluminium.

Wielkość opakowania:

15, 20, 28 30, 90, 98, 100 i 120 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow, HA1 4HF
Middlesex
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17712

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.01.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.03.2014