

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etadron, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Okrągłe (średnica 7,2 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego lub prawie białego, z wytłoczonym 'E25' na jednej stronie oraz gładkie z drugiej strony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Eksemestan jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi (EBC, ang. *early breast cancer*) z obecnością receptorów estrogenowych po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Eksemestan jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po naturalnej lub wywołanej leczeniem menopauzie, u których choroba postępuje po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletki 25 mg raz na dobę, najlepiej przyjmowana po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy prowadzić tak, by łączny czas hormonalnego leczenia skojarzonego (tamoksyfen a następnie eksemestan) wynosił 5 lat, bądź też krócej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza.

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Eksemestan jest przeciwwskazany u pacjentek z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, u kobiet przed menopauzą, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Eksemestanu nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego, gdy jest to konieczne z klinicznego punktu widzenia, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć LH, FSH oraz estradiol, aby upewnić się, że pacjentka jest po menopauzie.

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

Eksemestan jest związkiem silnie obniżającym stężenie estrogenów, dlatego też w czasie stosowania zaobserwowano u pacjentek zmniejszenia gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *bone mineral density*) oraz zwiększenie częstości złamań (patrz punkt 5.1). Podczas rozpoczynania uzupełniającego leczenia eksemestaniem, u pacjentek z osteoporozą lub z grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy, należy oznaczyć gęstość mineralną kości na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych oraz praktyki. U pacjentek z zaawansowaną chorobą należy indywidualnie oznaczać gęstość mineralną kości. Chociaż nie są dostępne pełne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestaniem na utratę gęstości mineralnej kości, należy pacjentki leczone eksemestaniem uważnie monitorować i wdrożyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy u pacjentek z grupy ryzyka.

Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem aromatazy należy rozważyć rutynowe oznaczenie stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (witamina D₃) ze względu na dużą częstość występowania ciężkiego niedoboru u kobiet z wczesnym rakiem piersi. Kobiety z niedoborem witaminy D powinny otrzymywać leczenie uzupełniające niedobór tej witaminy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z badań *in vitro* wynika, że produkt leczniczy jest metabolizowany przez cytochrom P 450 CYP3A4 oraz aldoaketoreduktazy (patrz punkt 5.2) i nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki produktu leczniczego, wybiórcze hamowanie CYP3A4 przez ketokonazol nie wywarło istotnego wpływu na farmakokinetykę eksemestanu.

W badaniach interakcji z ryfampicyną, silnym induktorem izoenzymu CYP450, jej zastosowanie w dawce 600 mg na dobę jednocześnie z pojedynczą dawką 25 mg eksemestanu doprowadziło do zmniejszenia wartości AUC tego ostatniego o 54%, a C_{max} o 41 %. Chociaż nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, równoczesne podawanie takich leków, jak ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), leków ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może powodować zmniejszenie skuteczności eksemestanu.

Należy zachować ostrożność stosując eksemestan równocześnie z lekami, które są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny. Nie ma doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem eksemestanu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Eksemestanu nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ mogą osłabić jego działanie farmakologiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych na temat stosowania eksemestanu podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zdolność do rozrodu (patrz punkt 5.3). Dlatego też stosowanie eksemestanu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eksemestan przenika do mleka kobiecego. Eksemestanu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub mogące zajść w ciążę

Lekarz prowadzący musi omówić konieczność stosowania odpowiednich metod antykoncepcji u kobiet, które mogą zajść w ciążę, w tym kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub kobiet, które niedawno przeszły menopauzę, dopóki ich stan pomenopauzalny nie zostanie całkowicie potwierdzony (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieją doniesienia o wystąpieniu sennaści, astenii oraz zawrotów głowy po zastosowaniu produktu leczniczego. Należy poinformować pacjentki, że wystąpienie tego typu objawów może zmniejszyć sprawność fizyczną i (lub) umysłową, niezbędną do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia samochodu.

4.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych eksemestan w dawce standardowej 25 mg/dobę był zazwyczaj dobrze tolerowany, a występujące działania niepożądane były łagodne do umiarkowanych.

Współczynnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentek z wczesnym rakiem piersi, otrzymujących leczenie uzupełniające eksemestaniem po początkowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem wynosił 7,4%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) i zmęczenie (16%).

Współczynnik przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi wynosił 2,8%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (14%) i nudności (12%).

Większość działań niepożądanych można przypisać zmniejszeniu stężenia estrogenów (np. uderzenia gorąca).

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono poniżej wg klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z częstością występowania.

Częstość występowania jest zdefiniowana jako: 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 ($<1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
<i>Bardzo często</i>	Leukopenia ^(**)
<i>Często</i>	Trombocytopenia ^(**)
<i>Nieznana</i>	Zmniejszenie liczby limfocytów ^(**)
Zaburzenia układu immunologicznego:	
<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
<i>Często</i>	Jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne:	
<i>Bardzo często</i>	Bezsennaść, depresja
Zaburzenia układu nerwowego:	

<i>Bardzo często</i>	Bóle głowy, zawroty głowy
<i>Często</i>	Zespół cieśni nadgarstka, parestezje
<i>Rzadko</i>	Senność
Zaburzenia naczyniowe:	
<i>Bardzo często</i>	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit:	
<i>Bardzo często</i>	Bóle brzucha, nudności
<i>Często</i>	Wymioty, zaparcia, dyspepsja, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Bardzo często</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
<i>Rzadko</i>	Zapalenie wątroby ^(†) , zapalenie wątroby z cholestazą ^(†)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
<i>Bardzo często</i>	Zwiększone pocenie
<i>Często</i>	Wysypka, łysienie, pokrzywka, świąd
<i>Rzadko</i>	Ostra uogólniona osutka krostkowa ^(†)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
<i>Bardzo często</i>	Bóle stawów i bóle kostno-mięśniowe ^(*)
<i>Często</i>	Osteoporoza, złamania kości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
<i>Bardzo często</i>	Uczucie nadmiernego zmęczenia, ból
<i>Często</i>	Obrzęki obwodowe, osłabienie

(*) W tym: bóle stawowe, rzadziej bóle kończyn, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle kręgosłupa, zapalenie stawów, bóle mięśniowe 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 osób z limfopenią występującą przed leczeniem. Średnia liczba limfocytów u tych pacjentek nie zmieniała się jednak znacząco w czasie i nie odnotowano też zwiększenia częstości współwystępujących zakażeń wirusowych. Tego typu działań nie obserwowano w badaniach z udziałem pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.

(†) Częstość oznaczona według reguły 3/X.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość określonych zdarzeń niepożądanych i chorób, bez względu na ich przyczyny, w badaniu pacjentek z wczesnym rakiem piersi (IES, ang. *Intergroup Exemestane study*), obserwowanych w trakcie leczenia i do 30 dni po jego zakończeniu.

Działania niepożądane i choroby	Eksemestan	Tamoksyfen
	(N = 2249)	(N = 2279)
Uderzenia gorąca	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Uczucie nadmiernego zmęczenia	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Bóle głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Bezsenna	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Zwiększone pocenie	270 (12,0%)	242 (10,6%)
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%)
Krwotok z pochwy	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Inny rak pierwotny	84 (3,6%)	125 (5,3%)

Wymioty	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Zaburzenia widzenia	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Złamania osteoporotyczne	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Zawał serca	13 (0,6%)	4 (0,2%)

W badaniu IES, częstość zdarzeń niedokrwiennych serca w grupach leczonych eksemestanem i tamoksyfenem wynosiła odpowiednio 4,5% i 4,2%. Nie zauważono żadnych istotnych różnic dla któregośkolwiek pojedynczego zdarzenia niedokrwiennego serca, w tym dla nadciśnienia tętniczego (9,9% i 8,4%), zawału serca (0,6% i 0,2%) i niewydolności serca (1,1% i 0,7%).

W badaniu IES, stosowanie eksemestanu było związane z większą częstością hipercholesterolemii w porównaniu z tamoksyfenem (3,7% i 2,1%).

W innym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepa próbą, z udziałem kobiet po menopauzie, z małym ryzykiem wczesnego raka piersi leczonych eksemestanem (N=73) lub otrzymujących placebo (N=73) przez 24 miesiące, stosowanie eksemestanu związane było z około 7-9% zmniejszeniem stężenia frakcji HDL cholesterolu w osoczu, w porównaniu z 1% wzrostem w grupie placebo. W grupie leczonej eksemestanem zanotowano także 5-6% zmniejszenie stężenia apolipoproteiny A1, w porównaniu do 0-2% w grupie placebo. Wpływ na inne badane parametry lipidowe (cholesterol całkowity, cholesterol LDL, triglicerydy, apolipoproteina B i lipoproteina a) był podobny w obu grupach. Znaczenie kliniczne przedstawionych wyników jest niejasne.

W badaniu IES, choroba wrzodowa żołądka występowała z większą częstością w grupie leczonej eksemestanem niż w grupie otrzymującej tamoksyfen (odpowiednio 0,7% i <0,1%). Większość pacjentów z chorobą wrzodową żołądka stosujących eksemestan otrzymywała jednocześnie i (lub) w przeszłości leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przeprowadzono badania kliniczne eksemestanu podawanego w pojedynczej dawce do 800 mg zdrowym ochotniczkom oraz w dawce do 600 mg na dobę kobietom po menopauzie, z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Wielkość pojedynczej dawki eksemestanu, która mogłaby wywołać objawy zagrażające życiu jest nieznana. Pojedyncza doustna letalna dawka dla szczurów i psów była większa odpowiednio 2000 i 4000 razy od dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m² pc. Nie ma swoistej odtrutki, w razie przedawkowania leku stosuje się leczenie objawowe. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące i dokładna obserwacja pacjenta z częstym monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L02BG06

Mechanizm działania

Eksemestan jest nieodwracalnym steroidowym inhibitorem aromatazy, zbliżonym strukturalnie do naturalnie występującego androstendionu. U kobiet po menopauzie estrogeny są wytwarzane głównie w tkankach obwodowych z androgenów w wyniku ich konwersji z udziałem enzymu aromatazy. Zmniejszenie stężenia estrogenów przez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. U kobiet po menopauzie eksemestan podany doustnie już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (>90%) po podaniu w dawce 10-25 mg. W organizmie kobiet po menopauzie z rakiem piersi, leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa zmniejszeniu o 98%.

Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności estrogennej ani progestagenowej. Po podaniu głównie dużych dawek leku obserwowano niewielką aktywność androgeną, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. W badaniach klinicznych, w których podawano eksemestan wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazywał on wykrywalnego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH. Świadczy to o wybiórczym działaniu w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy.

W związku z powyższym nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Nawet po małych dawkach eksemestanu obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie stężeń LH i FSH w surowicy. Dla leków tej grupy farmakologicznej jest to jednak spodziewane działanie, wynikające prawdopodobnie z pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, kiedy to zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi

W wielośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (IES), przeprowadzonym w grupie 4724 pacjentek po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów estrogenowych, u których nie stwierdzono objawów choroby po leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem przez okres 2 do 3 lat, podawano w sposób randomizowany eksemestan (w dawce 25 mg na dobę) przez 2 do 3 lat lub tamoksyfen (w dawce 20 lub 30 mg na dobę) tak, aby łączny okres leczenia hormonalnego wynosił 5 lat.

52 miesięczny (mediana) okres obserwacji w badaniu IES

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 52 miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne leczenie eksemestanem po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem wiązało się z klinicznie i statystycznie istotnym wydłużeniem okresu przeżycia bez objawów chorobowych (DFS, ang. *disease-free survival*) w porównaniu do leczenia wyłącznie tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w objętym badaniem okresie obserwacji stosowanie eksemestanu zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi o 24% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,76; $p = 0,00015$). Korzystny wpływ eksemestanu na DFS w porównaniu z tamoksyfenem był widoczny niezależnie od tego, czy i w jakim stopniu zajęte były węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała wcześniej chemioterapię, czy nie.

Eksemestan zmniejszał również istotnie ryzyko raka w drugiej piersi (współczynnik ryzyka: 0,57, $p = 0,04158$).

W całkowitej populacji badania, zaobserwowano tendencję do poprawy całkowitego czasu przeżycia w grupie leczonej eksemestanem (222 zgony) w porównaniu do tamoksyfenu (262 zgony), przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,85 (test logarytmiczny rank: $p = 0,07362$), co stanowiło zmniejszenie ryzyka zgonu o 15% na korzyść eksemestanu. Zaobserwowano również statystycznie

istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 23% (współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia 0,77; test Walda chi-kwadrat: $p = 0,0069$) dla eksemestanu w porównaniu do tamoksyfenu, po uwzględnieniu czynników prognostycznych (tzn. występowanie receptora estrogenowego, stan węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej oraz zastosowanie bisfosfonianów).

52 miesięczne główne dane na temat skuteczności u wszystkich pacjentek (w populacji zgodnej z zamiarem leczenia - ITT) i pacjentek ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych:

Punkt końcowy	Eksemestan	Tamoksyfen	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Poziom istotności (p)*
Populacja	Zdarzenia/N (%)	Zdarzenia/N (%)		
Przeżycie bez objawów choroby^a				
Wszystkie pacjentki	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Pacjentki ER+	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (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
Pacjentki ER+	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Przeżycie bez raka piersi^b				
Wszystkie pacjentki	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Pacjentki ER+	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Przeżycie bez nawrotów odległych^c				
Wszystkie pacjentki	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Pacjentki ER+	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Ogólne przeżycie^d				
Wszystkie pacjentki	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Pacjentki ER+	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Test logarytmicznych rank; pacjentki ER+ = pacjentki z guzem ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych;

^a Przeżycie bez objawów choroby (DFS, ang. *Disease-Free Survival*) definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu choroby miejscowego lub odległego, raka drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny;

^b Przeżycie bez raka piersi (ang. *Breast Cancer Free Survival*) definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu miejscowego lub odległego, raka drugiej piersi lub zgonu z powodu raka piersi;

^c Przeżycie bez nawrotów odległych (ang. *Distant Recurrence Free Survival*) definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu odległego lub do zgonu z powodu raka piersi;

^d Ogólne przeżycie (OS, ang. *Overall Survival*) definiuje się jako przeżycie do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

W dodatkowej analizie w podgrupie pacjentek z guzem ze stwierdzoną obecnością receptorów **estrogenowych** lub o nieznanym statusie, nieskorygowany współczynnik ryzyka dla ogólnego przeżycia wynosił 0,83 (test logarytmicznych rank: $p = 0,04250$), oznaczając znaczące klinicznie i statystycznie 17% zmniejszenie ryzyka zgonu.

Wstępne wyniki uzyskane w podgrupie badania IES, w której oceniano wpływ na stan kości, wykazały u kobiet leczonych eksemestanem, po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu, umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W podstawowym badaniu u pacjentek po 30 miesiącach leczenia częstość złamań kostnych związanych z zastosowaną terapią była większa u pacjentek leczonych eksemestanem w porównaniu do grupy przyjmującej tamoksyfen (wynosiła odpowiednio 4,5% i 3,3%, $p = 0,038$).

Wstępne wyniki uzyskane w podgrupie badania IES, w której oceniano wpływ na stan błony śluzowej macicy, wskazują na zmniejszenie się jej grubości o 33% (mediana) po 2 latach leczenia u pacjentek leczonych eksemestanem, w porównaniu z brakiem istotnych zmian u pacjentek przyjmujących

tamoksyfen. U 54% pacjentek leczonych eksemestanem doszło do normalizacji grubości błony śluzowej macicy (<5 mm) po jej wstępnym pogrubieniu stwierdzonym na początku badania.

87 miesięczny (mediana) okres obserwacji w badaniu IES

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 87 miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne leczenie eksemestanem po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem wiązało się z klinicznie i statystycznie istotnym wydłużeniem okresu przeżycia bez objawów chorobowych (DFS) w porównaniu do leczenia wyłącznie tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w objętym badaniem okresie obserwacji stosowanie eksemestanu znacząco zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi (o 16%) w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,84; $p = 0,002$).

Korzystny wpływ eksemestanu na DFS w porównaniu z tamoksyfenem był widoczny niezależnie od tego, czy i w jakim stopniu zajęte były węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała lub nie wcześniej chemioterapię lub terapię hormonalną. Nie wykazano statystycznego znaczenia tego działania w kilku podgrupach biorących udział w badaniu z uwagi na małą liczebność próby. Wyniki te pokazują tendencję do korzystniejszego działania eksemestanu u pacjentek z więcej niż 9 zajęzłymi węzłami chłonnymi lub po wcześniej przebytej chemioterapii w schemacie CMF. U pacjentek, u których stopień zajęcia węzłów chłónych jest nieznaný lub nie wiadomo te¿ czy przechodziły chemioterapię lub terapię hormonalną, obserwowano statystycznie nieistotną tendencję do korzystniejszego działania tamoksyfenu.

Ponadto eksemestan również znacząco wydłużał przeżycie bez raka piersi (ang. *Breast Cancer Free Survival*) (współczynnik ryzyka: 0,82, $p = 0,00263$) oraz przeżycie bez nawrotów odległych (ang. *Distant Recurrence Free Survival*) (współczynnik ryzyka: 0,85, $p = 0,02425$).

Eksemestan zmniejszał również ryzyko raka drugiej piersi, jednakże działanie to było statystycznie nieistotne w czasie okresu obserwacji podczas tego badania (współczynnik ryzyka 0,74, $p=0,12983$). W całkowitej populacji badania, zaobserwowano tendencję do poprawy całkowitego czasu przeżycia w grupie leczonej eksemestanem (373 zgoný) w porównaniu do tamoksyfenu (420 zgonów), przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,89 (test logarytmiczny rank: $p=0,08972$), co stanowiło zmniejszenie ryzyka zgonu o 11% na korzyść eksemestanu. Zaobserwowano również statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 18% (współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia: 0,82; test Walda chi-kwadrat: $p = 0,0082$) dla eksemestanu w porównaniu do tamoksyfenu, po uwzględnieniu czynników prognostycznych (tzn. występowanie receptora estrogenowego, stan węzłów chłónych, wcześniejsza chemioterapia, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej oraz zastosowanie bisfosfonianów).

W dodatkowym wyniku uzyskanym w badanej podgrupie pacjentek z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów estrogenowych, niedostosowany współczynnik ryzyka dla ogólnego okresu przeżycia wynosił 0,86 (test logarytmiczny rank: $p = 0,04262$), co stanowiło klinicznie i statystycznie znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu o 14%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ na stan kości, wykazały u kobiet leczonych eksemestanem przez 2 do 3 lat, po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD) podczas leczenia (średnia zmiana BMD w % w porównaniu do wartości wyjściowych w 36 miesiącu leczenia: -3,37 [kręgosłup], -2,96 [biodra] dla eksemestanu oraz -1,29 [kręgosłup], -2,02 [biodra] dla tamoksyfenu). Jednakże pod koniec 24 miesiąca po okresie leczenia występowały tylko niewielkie różnice w BMD w odniesieniu do wartości wyjściowych dla obu grup, grupa leczona tamoksyfenem wykazywała nieznacznie większe zmniejszenie BMD w każdym badanym punkcie (średnia zmiana BMD w % w odniesieniu do wartości wyjściowych w 24 miesiącu po leczeniu: -2,17 [kręgosłup], -3,06 [biodra] dla eksemestanu oraz -3,44 [kręgosłup], -4,15 [biodra] dla tamoksyfenu).

Częstość złamań kostnych zgłaszanych w czasie leczenia oraz w okresie obserwacji była znacząco większa dla pacjentek leczonych eksemestanem niż w porównaniu do grupy przyjmującej tamoksyfen

(169 [7,3%] vs. 122 [5,2%]; $p = 0,004$), jednakże nie było różnic z liczbą złamań kostnych związanych z osteoporozą.

119 miesięczny (końcowy) okres obserwacji w badaniu IES

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i po około 119 miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne leczenie eksemestanem po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem wiązało się z klinicznie i statystycznie istotnym wydłużeniem okresu przeżycia bez objawów chorobowych (DFS, ang. *disease-free survival*) w porównaniu do kontynuowania leczenia wyłącznie tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w objętym badaniem okresie obserwacji stosowanie eksemestanu zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi o 14% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,86, $p = 0,00393$). Korzystny wpływ eksemestanu na DFS w porównaniu z tamoksyfenem był widoczny niezależnie od tego, czy i w jakim stopniu zajęte były węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała lub nie wcześniej chemioterapię.

Eksemestan również znacząco wydłużał przeżycie bez raka piersi (współczynnik ryzyka: 0,83, $p < 0,00152$) oraz przeżycie bez nawrotów odległych (ang. *distant recurrence free survival*) (współczynnik ryzyka: 0,86, $p = 0,02213$). Eksemestan zmniejszał również ryzyko raka drugiej piersi, jednakże działanie to było statystycznie nieistotne (współczynnik ryzyka: 0,75, $p = 0,10707$).

W całkowitej populacji badania, ogólne przeżycie nie różniło się statystycznie pomiędzy obiema grupami – 467 zgonów (19,9%) występujących w grupie przyjmującej eksemestan i 510 zgonów (21,5%) w grupie otrzymującej tamoksyfen (współczynnik ryzyka: 0,91, $p = 0,15737$, nieskorygowany dla wielokrotnego badania). Dla podgrupy pacjentek z guzem ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych lub o nieznanym statusie, nieskorygowany współczynnik ryzyka dla ogólnego przeżycia wynosił 0,89 (test logarytmiczny rank: $p = 0,07881$) w grupie otrzymującej eksemestan względem grupy otrzymującej tamoksyfen.

W całkowitej populacji badania zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu o 14% (współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia (OS): 0,86; test Walda chi-kwadrat: $p = 0,0257$) dla eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem, po uwzględnieniu czynników prognostycznych (tzn. występowanie receptora estrogenowego, stan węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej oraz zastosowanie bisfosfonianów).

U pacjentek leczonych eksemestanem zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania innych drugich pierwotnych nowotworów (narządu innego niż piersi) w porównaniu do pacjentek leczonych tamoksyfenem w monoterapii (9,9% i 12,4%).

W głównym badaniu, obejmującym wszystkie pacjentki biorące udział w trwającym 119 miesięcy (mediana) okresie obserwacji (0 - 163,94) i trwającym 30 miesięcy (mediana) okresie leczenia eksemestanem (0 - 40,41) zgłaszano występowanie przypadków złamań kości u 169 pacjentek (7,3%) z grupy otrzymującej eksemestan w porównaniu do 122 (5,2%) pacjentek z grupy otrzymującej tamoksyfen ($p = 0,004$).

Wyniki skuteczności w badaniu IES u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi (ITT)				
	Liczba zdarzeń		Współczynnik ryzyka	
	Eksemestan	Tamoksyfen	Współczynnik ryzyka	Wartość p
30 miesięczny (mediana) okres leczenia i 34,5 miesięczny (mediana) okres obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Przeżycie bez raka piersi ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Rak drugiej piersi	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083

Ogólne przeżycie ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
30 miesięczny (mediana) okres leczenia i 52 miesięczny (mediana) okres obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Przeżycie bez raka piersi ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Rak drugiej piersi	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Ogólne przeżycie ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
30 miesięczny (mediana) okres leczenia i 87 miesięczny (mediana) okres obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Przeżycie bez raka piersi ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Rak drugiej piersi	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Ogólne przeżycie ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
30 miesięczny (mediana) okres leczenia i 119 miesięczny (mediana) okres obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Przeżycie bez raka piersi ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Rak drugiej piersi	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Ogólne przeżycie ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737
CI = przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); IES = badanie kliniczne <i>Intergroup Exemestane Study</i> ; ITT = pacjenci zaplanowani do leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>).				
a. Przeżycie bez objawów choroby definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu choroby miejscowego lub odległego, raka drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.				
b. Przeżycie bez raka piersi definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu miejscowego lub odległego, raka drugiej piersi lub zgonu z powodu raka piersi.				
c. Przeżycie bez nawrotów odległych definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu odległego lub do zgonu z powodu raka piersi.				
d. Ogólne przeżycie definiuje się jako przeżycie do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.				

Leczenie zaawansowanego raka piersi

W randomizowanym, kontrolowanym, recenzowanym badaniu klinicznym wykazano, że eksemestan w dawce dobowej 25 mg statystycznie istotnie wydłużał okres przeżycia, czas do wystąpienia progresji choroby (TTP, ang. *Time to Progression*) i czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *Time to Treatment Failure*) w porównaniu ze standardowym leczeniem hormonalnym octanem megestrolu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia tamoksyfenem stosowanym jako leczenie uzupełniające lub jako leczenie pierwszego wyboru zaawansowanej choroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym eksemestan jest szybko wchłaniany. Z przewodu pokarmowego wchłania się znaczna część podanej dawki. Całkowita dostępność biologiczna u ludzi jest nieznaną, chociaż najprawdopodobniej ogranicza ją silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów w jego

rezultacie bezwzględna biodostępność biologiczna eksemestanu wynosi jedynie 5%. Produkt podany w pojedynczej dawce 25 mg osiąga po 2 godzinach maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 18 ng/ml. Podanie leku wraz z pokarmem zwiększa dostępność biologiczną o 40%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji eksemestanu, bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym, wynosi około 20 000 l. Kinetyka ma przebieg liniowy, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 24 godziny. Lek wiąże się z białkami osocza w 90% niezależnie od stężenia. Eksemestan i jego metabolity nie wiążą się z czerwonymi krwinkami.

Eksemestan nie kumuluje się w niekontrolowany sposób w organizmie po podaniu wielokrotnym.

Eliminacja

Eksemestan jest metabolizowany przez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 w wyniku działania izoenzymu CYP3A4 i (lub) redukcję grupy ketonowej w pozycji 17 przez aldoketoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania. Klirens eksemestanu bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym wynosi około 500 l/h.

Metabolity eksemestanu są nieczynne lub słabiej hamują działanie aromatazy niż związek macierzysty.

1% podanej dawki jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. W ciągu tygodnia po podaniu, równe ilości eksemestanu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C (40%) zostały usunięte z organizmu z moczem i kałem.

Szczególne grupy pacjentek

Wiek

Nie zaobserwowano istotnej zależności między ekspozycją ogólnoustrojową na eksemestan a wiekiem pacjentek.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min) ogólnoustrojowa ekspozycja na eksemestan była 2 razy większa niż u zdrowych ochotników.

Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ogólnoustrojowa ekspozycja na eksemestan jest 2-3 razy większa niż u zdrowych ochotniczek. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne

Wyniki, przeprowadzonych na szczurach i psach, badań toksykologicznych po wielokrotnym podaniu dawek przypisywane były głównie działaniu farmakologicznemu eksemestanu i dotyczyły wpływu na narządy rozrodcze. Inne działania toksyczne (na wątrobę, nerki lub ośrodkowy układ nerwowy) obserwowano wyłącznie po dawkach znacznie przekraczających maksymalne ekspozycje u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla stosowania klinicznego produktu.

Mutagenność

Eksemestan nie wykazywał działania genotoksycznego na bakterie (test Ames), na komórki V79 chińskich chomików, hepatocyty szczurów ani w teście jąderkowym u myszy. Chociaż eksemestan działał klastogennie na limfocyty *in vitro*, nie stwierdzono takiego działania w dwóch badaniach *in vivo*.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Eksemestan działał embriotoksycznie u szczurów i królików podany w dawce odpowiadającej 25 mg/dobę stosowanej u ludzi. Brak dowodów na działanie teratogenne eksemestanu.

Rakotwórczość

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u samic szczurów nie zaobserwowano nowotworów związanych z leczeniem. U samców szczurów badanie zakończono po 92 tygodniach z powodu wczesnych zgonów na skutek przewlekłej nefropatii. W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy stwierdzono zwiększenie częstości nowotworów wątroby u samic i samców po średnich i dużych dawkach (150 i 450 mg/kg mc./dobę). Uważa się, że było to związane z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie takie obserwowano u myszy, ale nie w badaniach klinicznych. Po zastosowaniu dużych dawek (450 mg/kg mc./dobę) zaobserwowano też u samców myszy zwiększoną częstość gruczolaka nerki. Uważa się, że ta zmiana jest zależna od płci oraz gatunku i występuje po dawce stanowiącej 63-krotność dawki stosowanej w leczeniu ludzi. Żadne z zaobserwowanych działań nie ma znaczenia klinicznego w stosowaniu eksemestanu u ludzi.

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 (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania: 15, 20, 30, 90, 100 oraz 120 tabletek powlekanych w blistrze, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17330

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.01.2021 r.