

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exemestane Fair-Med Healthcare, 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

Tabletka powlekana.

Biała lub prawie biała, okrągła tabletki powlekana, z napisem „25” po jednej stronie i drugą stroną gładką.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Exemestane Fair-Med Healthcare jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych, po 2–3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Exemestane Fair-Med Healthcare jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie (naturalnej lub indukowanej), u których choroba uległa progresji po zastosowaniu leczenia przeciwestrogenowego. Nie wykazano skuteczności u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli oraz pacjentki w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare to jedna tabletki powlekana (25 mg) przyjmowana raz na dobę, po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie produktem leczniczym Exemestane Fair-Med Healthcare należy prowadzić tak długo, aby łączny czas uzupełniającego leczenia hormonalnego wyniósł 5 lat (leczenie tamoksyfenem oraz leczenie produktem leczniczym Exemestane Fair-Med Healthcare) lub zakończyć wcześniej, gdy nastąpi nawrót choroby nowotworowej.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie produktem leczniczym Exemestane Fair-Med Healthcare należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji choroby nowotworowej. Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentek z niewydolnością wątroby lub nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Exemestane Fair-Med Healthcare jest przeciwwskazany:

- u pacjentek przed menopauzą

- u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią
- u pacjentek z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare nie należy stosować u kobiet przed menopauzą. Dlatego gdy jest to klinicznie uzasadnione, należy wykonać oznaczenie stężenia LH, FSH oraz estradiolu, aby upewnić się, że pacjentka jest w okresie pomenopauzalnym.

Exemestane Fair-Med Healthcare należy stosować ostrożnie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Eksemestan znacznie obniża stężenie estrogenu, dlatego po zastosowaniu produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare obserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz wzrost częstości złamań kości (patrz punkt 5.1). Pacjentki z osteoporozą lub z grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia uzupełniającego produktem leczniczym Exemestane Fair-Med Healthcare.

Chociaż nie są dostępne dane potwierdzające skuteczność leczenia zmniejszenia gęstości mineralnej kości spowodowanej stosowaniem eksemestanu, to u pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Pacjentki stosujące produkt leczniczy Exemestane Fair-Med Healthcare powinny być uważnie monitorowane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi inne rodzaje interakcji

Dane z badań *in vitro* wykazują, że eksemestan jest metabolizowany przez cytochrom P 450 (CYP) 3A4 oraz aldoketoreduktazy (patrz punkt 5.2) i nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki eksemestanu wybiórcze hamowanie CYP 3A4 przez ketokonazol nie wykazało istotnego wpływu na farmakokinetykę eksemestanu.

W badaniu interakcji z ryfampicyną, silnym induktorem CYP450, zastosowanie ryfampicyny w dawce 600 mg na dobę jednocześnie z pojedynczą dawką 25 mg eksemestanu spowodowało zmniejszenie AUC eksemestanu o 54 % oraz C_{max} o 41%. Chociaż nie oceniano znaczenia klinicznego interakcji, to jednoczesne stosowanie leków takich jak ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina) oraz preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*), o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Exemestane Fair-Med Healthcare równocześnie z lekami, które są metabolizowane przez CYP 3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny. Brak doświadczeń klinicznych z jednoczesnym stosowaniem produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare i innych leków przeciwnowotworowych.

Produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ mogą osłabić jego działanie farmakologiczne.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane. W związku z tym stosowanie produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Laktacja

Nie wiadomo, czy eksemestan przenika do mleka kobiecego. Produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Pacjentki w okresie okołomenopauzalnym lub w okresie rozrodczym

Lekarz powinien przedyskutować z pacjentkami konieczność stosowania skutecznej metody zapobiegania ciąży u kobiet, które mogą potencjalnie zajść w ciążę, w tym z pacjentkami w wieku okołomenopauzalnym oraz z tymi, które ostatnio przeszły menopauzę, dopóki ich stan pomenopauzalny nie zostanie w pełni ustalony (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano wystąpienie senności, astenii oraz zawrotów głowy po zastosowaniu tego produktu leczniczego. Należy poinformować pacjentki, że wystąpienie tego typu objawów może zaburzać ich sprawność fizyczną i (lub) psychiczną niezbędną do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia samochodu.

4.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych eksemestan był na ogół dobrze tolerowany po zastosowaniu standardowej dawki 25 mg na dobę, a występujące działania niepożądane miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwało 7,4% pacjentek z wczesnym rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające eksemestan po początkowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) oraz uczucie zmęczenia (16%).

Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwało 2,8% pacjentek spośród całej badanej populacji z zaawansowanym rakiem piersi. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (14%) oraz nudności (12%).

Większość działań niepożądanych może wynikać z fizjologicznego obniżenia stężenia estrogenów (np. uderzenia gorąca).

Zgłoszone działania niepożądane 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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	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 ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	depresja			
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	zawroty głowy, zespół cieśni kanału nadgarstka	senna		
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca				
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	bóle brzucha, wymioty, zaparcia, niestrawność, biegunka			

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zwiększona potliwość	wysypka, łysienie			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe (*)	osteoporoza, złamania			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	ból, obrzęki obwodowe	astenia		

(*) w tym: bóle stawowe, a rzadziej bóle kończyn, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle kręgosłupa, zapalenie stawów, bóle mięśniowe oraz sztywność stawów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi rzadko stwierdzano trombocytopenię oraz leukopenię. U około 20% pacjentek otrzymujących eksemestan sporadycznie obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów we krwi, szczególnie u pacjentek z limfopenią występującą przed leczeniem. Jednak średnia liczba limfocytów u tych pacjentek nie zmieniała się znacząco w czasie, a także nie zaobserwowano zwiększenia częstości towarzyszących zakażeń wirusowych. Takich działań nie obserwowano u pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Obserwowano zwiększenie parametrów w badaniach czynności wątroby, w tym aktywności enzymów wątrobowych, bilirubiny oraz zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych i chorób, bez względu na ich przyczynę, w badaniu wczesnego raka piersi (IES), stwierdzonych u pacjentek otrzymujących lek w trakcie badania i do 30 dni po zakończeniu leczenia.

Działania niepożądane i choroby	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksyfen (N = 2279)
uderzenia gorąca	491 (21,8%)	457 (20,1%)
uczucie zmęczenia	367 (16,3%)	344 (15,1%)
bóle głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
bezsenna	290 (12,9%)	204 (9,0%)
zwiększona potliwość	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%)
krwawienie z pochwy	90 (4,0%)	121 (5,3%)
inny nowotwór pierwotny	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%)
złamania osteoporotyczne	14 (0,6%)	12 (0,5%)
zawał mięśnia sercowego	13 (0,6%)	4 (0,2%)

W badaniu IES częstość występowania incydentów niedokrwienych serca wynosiła 4,5%

w porównaniu do 4,2%, odpowiednio w grupie pacjentek leczonych eksemestaniem i w grupie pacjentek leczonych tamoksyfenem. Nie zaobserwowano znamiennej istotnej różnicy dla żadnego z pojedynczych incydentów sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia (9,9% do 8,4%), zawału mięśnia sercowego (0,6% do 0,2%) i niewydolności serca (1,1% do 0,7%).

W badaniu IES wykazano, że leczenie eksemestaniem związane było z występowaniem większej ilości incydentów hipercholesterolemii w porównaniu do tamoksyfenu (3,7% do 2,1%).

W innym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą kobietom po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z niskim ryzykiem, podawano eksemestan (N=73) lub placebo (N=73) przez 24 miesiące. Eksemestan obniżył frakcję cholesterolu HDL we krwi średnio o 7-9% w porównaniu do grupy placebo, w której stężenie wzrosło o 1%. W grupie przyjmującej eksemestan nastąpiło również zmniejszenie stężenia apolipoproteiny A1 o 5-6%, w porównaniu do 0-2% w grupie placebo. Wpływ na wyniki innych parametrów lipidowych (całkowity cholesterol, cholesterol LDL, trójglicerydy, apolipoproteiny B oraz lipoproteiny A) był bardzo podobny w obu badanych grupach. Kliniczne znaczenie otrzymanych wyników nie jest jasne.

W badaniu IES zaobserwowano wyższą częstość występowania wrzodów żołądka w grupie przyjmującej eksemestan w porównaniu do tamoksyfenu (0,7% do < 0,1%). Większość pacjentek z wrzodami żołądka leczonych eksemestaniem przyjmowała jednocześnie w trakcie leczenia i (lub) wcześniej niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną.

Ze względu na to, że działania niepożądane uzyskuje się spontanicznie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze jest możliwe określenie ich częstości występowania oraz ustalenie faktycznego związku z ekspozycją na produkt leczniczy.

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. Nie jest znana wielkość pojedynczej dawki eksemestanu, która mogłaby wywołać objawy zagrażające życiu. Pojedyncza doustna dawka śmiertelna u szczurów i psów była odpowiednio 2000 i 4000 razy większa niż zalecana dawka dla ludzi w przeliczeniu na mg/m² p.c. Nie ma swoistej odtrutki; w razie przedawkowania produktu leczniczego stosuje się leczenie objawowe. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące i dokładna obserwacja pacjenta z częstym monitorowaniem podstawowych czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy.
Kod ATC: L02B G06

Eksemestan jest steroidem, który w sposób nieodwracalny hamuje aktywność aromatazy. Jest on zbliżony 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 poprzez hamowanie aromatazy, stanowi skuteczny i wybiórczy sposób leczenia hormonozależnego raka piersi u kobiet w okresie po menopauzie. U kobiet po eksemestanie już od dawki 5 mg istotnie zmniejsza stężenie estrogenów w surowicy, powodując maksymalną supresję (> 90%) po podaniu dawki 10-25 mg. U pacjentek po menopauzie z rakiem piersi leczonych dawką 25 mg na dobę całkowita aromatyzacja uległa

zmniejszeniu o 98%.

Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności progestagenowej lub estrogenowej. Niewielką aktywność androgenową, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu obserwowano głównie po podaniu dużych dawek. 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 lub mineralokortykosteroidów. Nawet po małych dawkach produktu leczniczego obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie stężeń LH i FSH w surowicy. Dla 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.

Uzupełniające leczenie wczesnego raka piersi

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym, z podwójnie ślepą próbą, 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 2 do 3 lat, podawano w sposób randomizowany eksemestan (w dawce 25 mg/dobę) przez 2 do 3 lat lub tamoksyfen (w dawce 20 lub 30 mg/dobę) tak, by łączny okres leczenia wynosił 5 lat.

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie trwania leczenia i około 52 miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne leczenie produktem leczniczym Exemestane Fair-Med Healthcare po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającym tamoksyfenem wiązało się z klinicznie i statystycznie istotnym wydłużeniem okresu przeżycia bez objawów choroby (DFS) w porównaniu do leczenia wyłącznie tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w objętym badaniem okresie obserwacji stosowanie eksemestanu zmniejszyło 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 były zajęte węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała wcześniejszej chemioterapię, czy nie.

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

W całej populacji badanej zaobserwowano trend poprawy całkowitego przeżycia w grupie przyjmującej eksemestan (222 zgony) w porównaniu z tamoksyfenem (262 zgony), ze współczynnikiem ryzyka 0,85 (test logarytmiczny rang: $p=0,07362$), wykazujący zmniejszenie ryzyka zgonu o 15% w grupie przyjmującej eksemestan. Po sprawdzeniu różnych czynników mających wpływ na dane (takich jak stwierdzona obecność receptorów estrogenowych, stan węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) lub stosowanie dwufosfonianów), wykazano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 23% (współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia 0,77; test chi-kwadrat Walda: $p=0,0069$) dla eksemestanu w porównaniu do tamoksyfenu.

W tabeli poniżej przedstawiono główne dane o skuteczności produktu leczniczego u wszystkich pacjentek (w populacji wybranej zgodnie z zamiarem leczenia - ITT) i pacjentek ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych (ER):

Punkty końcowe Populacja	Eksemestan Zdarzenia/N (%)	Tamoksyfen Zdarzenia/N (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Poziom istotności (p)*
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
Całkowite 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 logarytmiczny rang; Pacjentki ER+ = pacjentki ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych;

^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 zgonu z powodu raka piersi;

^d Całkowite przeżycie definiuje się jako przeżycie do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

Na podstawie dodatkowej analizy podgrup pacjentek ze stwierdzoną lub nie obecnością receptorów **estrogenowych** wykazano, że współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wyniósł 0,83 (test logarytmiczny rang: $p=0,04250$), co odpowiadało klinicznie i statystycznie istotnemu zmniejszeniu ryzyka śmierci o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ produktu leczniczego na stan kości, wykazały u kobiet leczonych eksemestanem po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W całym badaniu, w którym oceniano częstość wystąpienia nagłych złamań, wykazano że u pacjentek po 30 miesiącach leczenia częstość złamań była wyższa w grupie otrzymującej eksemestan w porównaniu z tamoksyfenem (odpowiednio 4,5% i 3,3%, $p=0,038$).

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ produktu leczniczego na stan błony śluzowej macicy, wykazały zmniejszenie jej grubości u pacjentek po 2 latach leczenia eksemestanem w porównaniu z grupą otrzymującą tamoksyfen, w której nie stwierdzono żadnych zauważalnych zmian. Mediana zmniejszenia grubości błony śluzowej macicy wynosiła 33%. U 54% pacjentek leczonych eksemestanem doszło do normalizacji grubości błony śluzowej macicy (< 5 mm) po jej przejściowym pogrubieniu stwierdzonym na początku leczenia.

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 (ang. *TTP - Time to Progression*) i czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (ang. *TTF - 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 rzutu zaawansowanej choroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym eksemestan jest szybko wchłaniany. Z przewodu pokarmowego wchłania się znaczna część podanej dawki. Całkowita biodostępność u ludzi jest nieznana, chociaż najprawdopodobniej ogranicza ją efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów bezwzględna dostępność biologiczna eksemestanu wynosi 5%. Produkt leczniczy podany w pojedynczej dawce 25 mg osiąga po 2 godzinach maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 18 ng/ml. Podanie produktu leczniczego razem z pokarmem zwiększa biodostępność o 40%.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji eksemestanu, bez korekty uwzględniającej biodostępność po podaniu doustnym, wynosi około 20 000 l. Kinetyka ma przebieg liniowy, okres półtrwania wynosi 24 godziny. Produkt leczniczy 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 organizmie w niespodziewany sposób po podaniu wielokrotnym.

Metabolizm i wydalanie:

Eksemestan jest metabolizowany poprzez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 przez izoenzym CYP 3A4 i (lub) redukcję grupy ketonowej w pozycji 17 przez aldoketoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania. Klirens eksemestanu, bez korekty uwzględniającej biodostępność, po podaniu doustnym wynosi 500 l/h.

Metabolity eksemestanu są nieaktywne lub słabiej hamują aromatazy niż związek macierzysty. 1 % podanej dawki produktu leczniczego jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej. W ciągu tygodnia po podaniu, równe ilości eksemestanu (40%) znakowanego izotopem węgla ^{14}C zostały wydalone w moczu i w kale.

Szczególne populacje

Wiek:

Nie zaobserwowano istotnej zależności między ekspozycją ogólnoustrojową na produkt leczniczy Exemestane Fair-Med Healthcare a wiekiem pacjentek.

Niewydolność nerek:

U pacjentek ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ogólnoustrojowe narażenie na eksemestanem było 2 razy większe niż u zdrowych ochotników. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczna zmiana dawkowania u tych pacjentek.

Niewydolność wątroby:

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby ogólnoustrojowe działanie produktu leczniczego Exemestane Fair-Med Healthcare jest 2-3 razy większe niż u zdrowych ochotniczek. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u tych pacjentek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne: Wyniki przeprowadzonych na szczurach i psach badań toksykologicznych dawek wielokrotnych przypisywane są głównie działaniu farmakologicznemu eksemestanu i dotyczą wpływu na narządy rozrodcze. Inne działania toksyczne (na wątrobę, nerki lub ośrodkowy układ nerwowy) obserwowano dla dawek znacznie przekraczających maksymalne ekspozycje u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla stosowania klinicznego produktu leczniczego.

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

Rakotwórczość: W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u samic szczurów, nie zaobserwowano występowania nowotworów związanych z leczeniem. U samców szczurów badanie rakotwórczości zakończono po 92 tygodniach z powodu wczesnych zgonów na skutek przewlekłej nefropatii. W trwającym 2 lata 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). Wydaje 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. Wydaje się, że zmiana jest zależna od gatunku i płci i występuje po dawce 63-krotnie większej niż dawka stosowana 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

Kopowidon

Krospowidon

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka Advantia Prime White 190100BA01:

Hypromeloz 5cP

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

Dostępne opakowania:

15, 20, 30, 90, 100, 120 i 200 (blistry po 10 lub 15) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13, 22765 Hamburg
Niemcy

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

Pozwolenie nr 20467

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

09/08/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23/08/2013