

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glandex, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 25 mg eksemestanu (*Exemestanum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągłe dwuwypukłe tabletki powlekane koloru białego lub zbliżonego do białego, oznakowane jednostronnie liczbą 25 i gładkie na odwrocie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glandex jest przeznaczony do uzupełniającego leczenia raka piersi u kobiet po menopauzie w przypadku inwazyjnego wczesnego raka piersi, w którego komórkach wykryto obecność receptorów estrogenowych, po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Glandex jest przeznaczony do leczenia przypadków zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi mimo podawania antyestrogenów. Nie wykazano skuteczności podawania eksemestanu pacjentkom, u których w komórkach guza nie wykryto receptorów estrogenowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, również pacjentki w wieku podeszłym (powyżej 65 lat)

Zaleca się podawanie produktu Glandex po jednej tabletce 25 mg raz na dobę, najlepiej po posiłku.

W przypadkach wczesnych stadiów raka piersi eksemestan należy podawać przez okres od 2 do 3 lat tak, by łączny czas leczenia uzupełniającego wyniósł 5 lat, jako uzupełnienie kombinowanego sekwencyjnego leczenia hormonalnego (tamoksyfenem), bądź zakończyć leczenie wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza.

W przypadkach zaawansowanego raka piersi podawanie eksemestanu należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza.

Niewydolność wątroby lub nerek

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania eksemestanu dzieciom i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, u kobiet przed menopauzą, u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Glandex nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność LH, FSH oraz estradiolu, aby upewnić się, że pacjentka jest w okresie postmenopauzalnym.

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

Eksemestan znacznie obniża aktywność estrogenów, dlatego podczas leczenia zauważono zmniejszenie gęstości mineralnej kości i zwiększoną częstość występowania przypadków złamań kości (patrz punkt 5.1).

Rozpoczynając leczenie uzupełniające produktem Glandex u kobiet z osteoporozą lub należących do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia osteoporozy, należy ocenić gęstość mineralną kości metodą densytometrii. Mimo, że nie są dostępne wystarczające dane potwierdzające związek leczenia eksemestanem i zmniejszenia gęstości mineralnej kości, należy obserwować stan układu kostnego pacjentek otrzymujących eksemestan, a w razie potrzeby u kobiet należących do grupy zwiększonego ryzyka należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy.

Przed rozpoczęciem leczenia eksemestanem, który jest 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. U kobiet z niedoborem witaminy D należy zastosować suplementację witaminy D.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wyniki badań *in vitro* wykazują, że eksemestan jest metabolizowany przy udziale układu enzymów cytochromu P 450 (CYP) 3A4 oraz aldoketoreduktazy (patrz punkt 5.2), lecz równocześnie nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. Wyniki klinicznych badań farmakokinetyki dowodzą, że wybiórcze hamowanie CYP 3A4 przez ketokonazol nie wywarło istotnego wpływu na farmakokinetykę eksemestanu.

Oceniając interakcje eksemestanu i ryfampicyny, silnego induktora izoenzymu CYP450, wykazano, że jednorazowe podanie 600 mg ryfampicyny razem z pojedynczą dawką 25 mg eksemestanu prowadziło do obniżenia wielkości AUC eksemestanu o 54% oraz obniżenia C_{max} o 41 %. Nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, jednak wydaje się, iż równoczesne podawanie takich leków jak ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), produktów ziołowych zawierających przetwory dziurawca (*Hypericum perforatum*) o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może powodować zmniejszenie skuteczności leczenia eksemestanem.

Należy zachować ostrożność stosując eksemestan równocześnie z lekami, które są metabolizowane przez izoenzym CYP 3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny. Brak klinicznej oceny jednoczesnego stosowania eksemestanu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Nie stosować eksemestanu jednocześnie z innymi lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ mogą osłabić jego działanie farmakologiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących podawania eksemestanu u kobiet podczas ciąży. Wykazano toksyczny wpływ eksemestanu na zdolność rozrodczą zwierząt (patrz punkt 5.3). Brak oceny potencjalnego ryzyka stosowania eksemestanu u kobiet w ciąży, dlatego produktu Glandex nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych odnośnie przenikania eksemestanu do mleka kobiecego. Produktu Glandex nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Wpływ na płodność

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym lub w okresie okołomenopauzalnym

Lekarz powinien ocenić zasadność zalecenia zastosowania odpowiedniej antykoncepcji u kobiet mogących zajść w ciążę włącznie z pacjentkami w okresie okołomenopauzalnym oraz u kobiet, które niedawno przestały miesiączkować, aż do czasu, gdy cykl trwale ustanie (patrz punkt 4.3 oraz 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podawanie eksemestanu może wywoływać senność, ospałość, astenię i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentki, że wystąpienie tego typu objawów może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Eksemestan podawany w dawce dobowej 25 mg jest zwykle dobrze tolerowany, a działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych związane z jego podawaniem były łagodne lub umiarkowane.

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerwało 7,4% pacjentek z wczesnym rakiem piersi, u których prowadzono leczenie uzupełniające eksemestanem po uprzednim podawaniu tamoksifenu. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) i zmęczenie (16%).

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych leczenie przerwało 2,8% kobiet z populacji z zaawansowanym rakiem piersi. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (14%) i nudności (12%).

Większość działań niepożądanych można przypisać farmakologicznym skutkom obniżenia aktywności estrogenów (np. uderzenia gorąca).

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: 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 $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Rodzaj	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 ($< 1/10\,000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia (**)	Trombocytopenia (**)		Limfopenia (**)
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (**)			

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Depresja				
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Zespół cieśni kanału nadgarstka, parestezje, zawroty głowy	Senność			
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca					
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, biegunka, zaparcia, dyspepsja, bóle brzucha,				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby ^(†) , cholestazy zapalenie wątroby ^(†) , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^(†) , zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ^(†) , zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi ^(†)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zwiększona potliwość	Łysienie, wysypka, pokrzywka, świąd	Ostra uogólniona osutka krostkowa ^(†)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe (*)	Złamania, osteoporoza.				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie nadmiernego zmęczenia	Obrzęki obwodowe, ból	Oslabienie			

(*) W tym ból stawów, a rzadziej występujące bóle kończyn, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle kręgosłupa, zapalenie stawów, ból mięśni i sztywność stawów.

(**) U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi rzadko stwierdzano trombocytopenię i leukopenię. Sporadyczne zmniejszenie ilości limfocytów we krwi odnotowano u około 20% pacjentek, szczególnie u osób z limfopenią występującą przed leczeniem, jakkolwiek 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 u pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.

(†) Częstość obliczona na podstawie reguły trzech sigm 3/X

W tabeli poniżej przedstawiono częstość określonych zdarzeń niepożądanych i chorób, bez względu na ich przyczyny, w badaniu wczesnego raka piersi (*Intergroup Exemestane Study* - IES), stwierdzonych u pacjentek w trakcie leczenia i do 30 dni po jego zakończeniu.

Działania niepożądane i choroby	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksyfen (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%)
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%)
Krwotok 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%)
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%)

Podczas badania IES niedokrwienne incydenty sercowe stwierdzono u 4,5% pacjentek otrzymujących eksemestan oraz u 4,2% otrzymujących tamoksifen. Nie odnotowano również różnic w częstości występowania jakiegokolwiek pojedynczych incydentów sercowych włącznie z przypadkami nadciśnienia (odpowiednio 9,9% i 8,4%), zawałów mięśnia sercowego (0,6% i 0,2%) oraz niewydolności serca (1,1% i 0,7%).

Podczas badania IES u pacjentek otrzymujących eksemestan zauważono więcej przypadków hipercholesterolemii w porównaniu do grupy otrzymującej tamoksifen (3,7% i 2,1%).

Podczas 24-miesięcznego, oddzielnego, randomizowanego badania, z udziałem kobiet po menopauzie z wczesnymi stadiami raka piersi (N=73) wobec podwójnej ślepej próby i grupy kontrolnej otrzymującej placebo (N=73) stwierdzono obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu w osoczu krwi o przeciętnie 7-9%, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo zauważono wzrost o 1%.

Ponadto u pacjentek otrzymujących eksemestan stwierdzono obniżenie o 5-6% stężenia apolipoproteiny A1 w porównaniu do 0-2% w grupie otrzymującej placebo. Wpływ na inne parametry gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL cholesterolu, trójgliceridów, apolipoproteiny-B i lipoproteiny-a) był podobny w obu grupach pacjentek. Nie jest jasne znaczenie kliniczne uzyskanych wyników.

Podczas badania IES odnotowano zwiększoną liczbę przypadków owrzodzeń żołądka (0,7% w grupie pacjentek otrzymujących eksemestan i <0,1% w grupie otrzymującej tamoksifen). Większość pacjentek otrzymujących eksemestan, u których stwierdzono owrzodzenie żołądka otrzymywała równocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne lub wcześniej zgłaszała przebytą chorobę wrzodową żołądka.

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:
Aleje Jerozolimskie 181C, 02 - 222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Stwierdzono, że zdrowe ochotniczki dobrze tolerują jednorazowe podanie do 800 mg eksemestanu, a kobiety po menopauzie, z zaawansowanym rakiem piersi, dobrze tolerują dawki dobowe do 600 mg. Nie jest znana wielkość pojedynczej dawki eksemestanu, która mogłaby wywołać objawy zagrażające życiu. Jednorazowa doustna dawka śmiertelna eksemestanu dla szczurów i psów przekracza odpowiednio 2 000 i 4 000 razy dawkę zalecaną u ludzi w przeliczeniu mg/m² powierzchni ciała. Brak swoistej odtrutki, w razie przedawkowania eksemestanu 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 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 lub progestagenowej. Po podaniu wysokich dawek eksemestanu obserwowano niewielką aktywność androgeną, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. Podczas badań klinicznych, gdy eksemestan podawano wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazywał on wykrywalnego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH, co świadczy o wybiórczym działaniu na inne enzymy uczestniczące w procesie steroidogenezy.

Dlatego nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Nawet po podaniu małych dawek produktu obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie stężeń LH i FSH w surowicy, jednakże jest to spodziewany efekt farmakologiczny występujący po podaniu substancji z tej grupy farmakologicznej, wynikający prawdopodobnie ze sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, wskutek którego zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin również u kobiet po menopauzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie uzupełniające wczesnych stadiów raka piersi

Podczas wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego wobec podwójnie ślepej próby (*Intergroup Exemestane Study* - IES), wykonanego na 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 eksemestan (w dawce 25 mg na dobę) lub tamoksyfen (w dawce 20 lub 30 mg na dobę) tak, aby łączny okres leczenia hormonalnego wynosił 5 lat.

52-miesięczny (mediana) okres obserwacji podczas badania IES

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 52 miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne podawane eksemestan 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 eksemestan zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi o 24% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,76; $p=0,00015$). Korzystny wpływ eksemestan 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 rozwoju raka w drugiej piersi (współczynnik ryzyka: 0,57 $p=0,04158$).

W momencie przeprowadzania analizy ogólne przeżycie w obu grupach nie różniło się istotnie statystycznie: w grupie stosującej eksemestan stwierdzono 222 zgony, a w grupie leczonej tamoksyfenem – 262 (współczynnik ryzyka: 0,85; logarytmiczny test rang $p=0,07362$), co wskazuje na 15% obniżenie ryzyka zgonu w przypadku leczenia eksemestanem. Po uwzględnieniu nieokreślanych z góry czynników prognostycznych (np. stanu receptorów estrogenowych, węzłów chłonnych, prowadzenia hormonalnej terapii zastępczej lub podawania bifosfonianów), w grupie otrzymującej eksemestan zauważono statystycznie istotne obniżenie o 23% ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka: 0,77 $p=0,0069$; w porównaniu do grupy otrzymującej tamoksifen), po uwzględnieniu wcześniej wyszczególnionych czynników prognostycznych (tj. status receptorów estrogenowych, stan zajęcia węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i bisfosfonianów).

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe dane dotyczące skuteczności terapii eksemestanem u wszystkich pacjentek (populacja wybrana zgodnie z zamiarem leczenia - ITT) i pacjentek u których stwierdzono obecność receptorów estrogenowych po 52 miesiącach:

Punkt końcowy 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
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

* Logarytmiczny test rang; pacjentki ER+ = pacjentki z guzem ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych;

^a Przeżycie bez objawów choroby (ang. *Disease-Free Survival*, DFS) 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 (ang. *Overall Survival*, OS) definiuje się jako przeżycie do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

Podczas dodatkowej oceny podgrupy pacjentek z guzem ze stwierdzoną obecnością receptorów **estrogenowych** lub z guzem o nieznanym statusie receptorów estrogenowych nieuregulowany współczynnik przeżycia do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny określono na 0,83 (logarytmiczny test rang $p=0,04250$), co oznacza istotne klinicznie i statystycznie obniżenie ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania IES, w której oceniano wpływ leku na stan kośćca, 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 była większa w grupie otrzymującej eksemestan niż w grupie otrzymującej tamoksifen (odpowiednio 4,5% i 3,3%; $p=0,038$).

Wyniki uzyskane w podgrupie badania IES, w której oceniano wpływ produktu na stan błony śluzowej macicy, wskazują na zmniejszenie się jej grubości po 2 latach leczenia, mediana zmniejszenia grubości błony śluzowej macicy wyniosła 33% w porównaniu do pacjentek leczonych tamoksyfenem. U 54% pacjentek leczonych eksemestanem doszło do normalizacji grubości błony śluzowej macicy (< 5 mm) po jej wstępnym pogrubieniu stwierdzonym na początku badania z zastosowaniem produktu Glandex.

87-miesięczny (mediana) okres obserwacji podczas badania 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 do leczenia tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,84; $p = 0,002$).

Korzystny wpływ eksemestanu na okres przeżycia bez objawów chorobowych (DFS) w porównaniu od grupy otrzymującej tamoksifen, był widoczny niezależnie od tego, czy i w jakim stopniu zajęte były węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała wcześniej chemioterapię lub leczenie hormonalne, czy nie. W kilku podgrupach o małej liczebności pacjentów nie została utrzymana statystycznie znacząca różnica. Wskazuje to na korzystny trend w efektach stosowania eksemestanu u pacjentów z więcej niż 9 zajętymi węzłami chłonnymi lub wcześniejszą chemioterapią z użyciem tzw. CMF (cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl). U pacjentów z nieznanym stanem węzłów chłonnych, oraz o których nie wiadomo, czy byli uprzednio poddani innej chemioterapii lub terapii hormonalnej, zaobserwowano statystycznie nieistotny korzystny trend w grupie otrzymującej tamoksyfen.

Ponadto podawanie eksemestanu wydłużało również istotnie okres przeżycia bez raka piersi (współczynnik ryzyka 0,82, $p = 0,00263$) oraz przeżycia bez nawrotów odległych (współczynnik ryzyka 0,85, $p = 0,02425$).

Podawanie eksemestanu zmniejszało także ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi, jednak redukcja ryzyka nie była istotna statystycznie w tym okresie obserwacji (współczynnik ryzyka 0,74, $p = 0,12983$).

W całkowitej badanej populacji zaobserwowano trend w kierunku poprawy okresu przeżycia całkowitego w podgrupie pacjentek otrzymujących eksemestan (373 odnotowane zgony), w porównaniu do podgrupy leczonej tamoksyfenem (420 zgonów), przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,89 (test log-rank: $p = 0,08972$), co stanowi 11% zmniejszenie ryzyka zgonu na korzyść grupy poddanej terapii eksemestanem. W całej badanej populacji zaobserwowano statystycznie znaczącą 18% redukcję ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia 0,82; test zgodności Wald chi-kwadrat: $p = 0,0082$) u pacjentek leczonych eksemestanem, w porównaniu do podgrupy otrzymującej tamoksyfenem - po uwzględnieniu wcześniej wyszczególnionych czynników prognostycznych (tj. status receptorów estrogenowych, stan zajęcia węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i bisfosfonianów).

Wyniki dodatkowej analizy dotyczącej podgrupy pacjentek u których wykazano obecność receptorów estrogenowych lub o nieznanym statusie receptorów estrogenowych, wskazują, że nieskorygowany współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia wyniósł 0,86 (test log-rank: $p = 0,04262$), co stanowi klinicznie i statystycznie znaczącą redukcję ryzyka zgonu o 14%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w którym oceniano wpływ eksemestanu na stan kości, wskazują, że u kobiet leczonych eksemestanem przez 2-3 lata po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu, wystąpiło zmniejszenie gęstości mineralnej kości (średnia zmiana wartości współczynnika mineralnej gęstości kości (BMD- *Bone Mineral Density* w %) od wartości początkowej, a po 36 miesiącach stwierdzono następujące wartości BMD: -3,37 [kręgosłup], -2,96 [biodra] w przypadku eksemestanu oraz -1,29 [kręgosłup], -2,02 [biodra] w przypadku tamoksyfenu. Jednakże, pod koniec 24-miesięcznego okresu obserwacji tj. już po zakończeniu leczenia, zauważono minimalne różnice dotyczące zmiany gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości początkowej dla obu porównywanych grup. W grupie pacjentek leczonych tamoksyfenem końcowe zmniejszenie wartości współczynnika BMD było nieznacznie większe we wszystkich miejscach (średnia zmiana BMD w %), w porównaniu do wartości początkowej po 24 miesiącach wyniosła: -2,17 [kręgosłup], -3,06 [biodra] w przypadku eksemestanu oraz -3,44 [kręgosłup], -4,15 [biodra] w przypadku tamoksyfenu).

Liczba zgłoszonych złamań w trakcie leczenia i podczas okresu obserwacji była znacząco wyższa w grupie pacjentek leczonych eksemestanem niż tamoksyfenem (169 [7,3%] w porównaniu do 122 [5,2%]; $p = 0,004$), ale nie zauważono żadnej różnicy w liczbie złamań zgłaszanych jako osteoporotyczne.

Leczenie zaawansowanego raka piersi

Wyniki randomizowanego, kontrolowanego, recenzowanego badania klinicznego wskazują, że eksemestan podawany w dawce dobowej 25 mg statystycznie istotnie wydłużał okres przeżycia, czas do wystąpienia progresji choroby (ang. *Time to Progression*, TTP) i czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (ang. *Time to Treatment Failure*, TTF) 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, a z przewodu pokarmowego wchłania się znaczna część podanej dawki. Całkowita dostępność biologiczna u ludzi jest nieznana, chociaż najprawdopodobniej ogranicza ją silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów w jego rezultacie bezwzględna biodostępność eksemestanu wynosi jedynie 5%. Najwyższe stężenie eksemestanu w osoczu krwi wynoszące 18 ng/ml stwierdzono po 2 godzinach od podania jednorazowej dawki 25 mg. Podanie eksemestanu wraz z pokarmem zwiększa jego dostępność biologiczną o 40%.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji eksemestanu, bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym, wynosi ok. 20 000 l. Kinetyka ma przebieg liniowy, okres półtrwania 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 sposób nieoczekiwany po wielokrotnym podaniu.

Metabolizm i eliminacja

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek

Nie zaobserwowano istotnej zależności między ekspozycją ogólnoustrojową na produkt Glandex, a wiekiem pacjentek.

Niewydolność nerek

U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) ogólnoustrojowe działanie eksemestanu było 2 razy większe niż u zdrowych ochotników.

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

Niewydolność wątroby

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne

Wielokrotne podawanie eksemestanu szczurom i psom prowadzi do ujawnienia głównie jego działania farmakologicznego i dotyczy wpływu na narządy rozrodcze. Inne skutki toksyczne (wpływ na wątrobę, nerki lub ośrodkowy układ nerwowy) obserwowano wyłącznie po zastosowaniu dawek eksemestanu znacznie przekraczających maksymalne podawane ludziom, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla klinicznego stosowania eksemestanu.

Mutagenność

Nie wykazano działania genotoksycznego eksemestanu wobec bakterii (test Ames), na komórkach V79 chińskich chomików, w hodowli hepatocytów szczurów, ani w teście jąderkowym u myszy. Chociaż eksemestan działał klastogennie na limfocyty *in vitro*, nie stwierdzono takiego działania podczas dwóch badań *in vivo*.

Toksyczny wpływ na rozród

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

Działanie rakotwórcze

Podczas dwuletniego badania rakotwórczości u samic szczurów nie zaobserwowano wystąpienia przypadków nowotworów związanych z podawaniem eksemestanu. 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 występowania nowotworów wątroby u samic i samców po średnich i dużych dawkach (150 i 450 mg/kg m.c./dobę). Uważa się, że było to związane z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie takie obserwowano u myszy, ale nie podczas badań klinicznych. Po zastosowaniu dużych dawek (450 mg/kg m.c./dobę) zaobserwowano też u samców myszy zwiększoną częstość występowania gruczolaka nerki. Uważa się, że ta zmiana jest zależna od płci oraz gatunku i występuje po dawce stanowiącej 63-krotność dawki stosowanej u 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 (K=28)
Krospowidon
Celuloza mikrokryształiczna krzemowana:
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Składniki otoczek:

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 szt.)

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
tel. (71) 352 95 22
fax. (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17249

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 września 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 sierpnia 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.01.2022 r.