

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Astexana, 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eksemestan.

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 40,40 mg mannitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, białawe tabletki powlekane oznaczone po jednej stronie numerem „25”, gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Astexana 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.

Produkt Astexana jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego leczeniem stanu po menopauzie, u których choroba uległa postępowi po zastosowaniu terapii antyestrogenowej. Nie wykazano skuteczności produktu Astexana u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, również pacjentki w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu Astexana to jedna tabletki 25 mg raz na dobę, po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie produktem Astexana należy prowadzić aż do ukończenia okresu pięciu lat złożonego sekwencyjnego hormonalnego leczenia uzupełniającego (tamoksifenem, po którym następuje leczenie Astexana) lub też zakończyć je wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza.

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

Nie są wymagane zmiany dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek lub wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież.

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci i młodzieży.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Produkt Astexana w postaci tabletek jest przeciwwskazany u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, u kobiet przed menopauzą, a także u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (patrz punkt 4.6)..

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Astexana jest produktem znacznie obniżającym stężenie estrogenów, dlatego można spodziewać się u pacjentek zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Na początku leczenia uzupełniającego produktem Astexana, u kobiet z osteoporozą lub z grupy dużego ryzyka wystąpienia osteoporozy należy ocenić początkową gęstość mineralną kości na podstawie aktualnych wytycznych i praktyki klinicznej. U pacjentek z zaawansowaną chorobą gęstość mineralną kości (BMD) należy oceniać indywidualnie w zależności od danego przypadku. Wpływ stosowania produktu na odległe ryzyko złamań nie został ustalony. Chociaż nie są dostępne pełne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestanem na utratę gęstości mineralnej kości, pacjentki leczone eksemestanem należy uważnie kontrolować w kierunku zmniejszenia gęstości kości i w razie potrzeby wdrożyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy.

U kobiet z diagnozą wczesnego raka sutka (EBC) przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem aromatazy należy rutynowo ocenić stężenie 25-hydroksy witaminy D, ze względu na wysoką częstość występowania poważnego jej niedoboru. Kobiety z niedoborem witaminy D powinny otrzymywać suplementację witaminy D.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera mannitol. Lek może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badań *in vitro* wykazują, że eksemestan jest metabolizowany przez cytochrom P 450 (CYP) 3A4 i aldoketoreduktazy i nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki eksemestanu, wybiórcze hamowanie CYP 3A4 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 razem z pojedynczą dawką 25 mg eksemestanu doprowadziło do obniżenia AUC tego ostatniego o 54%, a  $C_{max}$  - o 41 %. Chociaż nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, wydaje się, iż równoczesne podawanie takich leków jak ryfampicyną, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), produktów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może powodować zmniejszenie skuteczności eksemestanu.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Astexana równocześnie z lekami, które są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP 3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny. Nie ma doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem eksemestanu i innych leków przeciwnowotworowych.

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

## **Ciąża**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania eksemestanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ eksemestanu na zdolność do rozrodu. Z tego powodu stosowanie produktu Astexana jest przeciwwskazane u kobiet ciężarnych.

## **Karmienie piersią**

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

## **Kobiety w wieku rozrodczym lub okołomenopauzalnym**

Kobiety w wieku rozrodczym, również kobiety tuż przed menopauzą powinny być poinformowane przez lekarza o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.

O konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji powinno się również poinformować kobiety, które w stosunkowo krótkim czasie zakończyły okres menopauzy i stan postmenopauzalny jeszcze się nie ustabilizował (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania” i 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

## **4.7 Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Istnieją doniesienia o wystąpieniu ospałości, sennaści, osłabienia i zawrotów głowy po zastosowaniu eksemestanu. 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 standardowej dawce 25 mg/dzień, był ogólnie dobrze tolerowany, a występujące działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwało 7,4% pacjentek z wczesnym rakiem piersi, otrzymujących leczenie uzupełniające eksemestaniem po początkowym leczeniu uzupełniającym tamoksifenem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) i zmęczenie (16%).

Z kolei u chorych z zaawansowanym rakiem piersi, z powodu działań niepożądanych, leczenie przerwało 2,8 % pacjentek. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (14%) i nudności (12%).

Większość działań niepożądanych ma związek ze zmniejszeniem stężenia estrogenów we krwi (np.: uderzenia gorąca).

Poniżej wymieniono działania niepożądane uzyskane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu eksemestanu do obrotu 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 ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ) łącznie z pojedynczymi przypadkami.

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**

<i>Niezbyt często</i>	Leukopenia (**)
<i>Rzadko</i>	Trombocytopenia (**)
<i>Nie znana</i>	Zmniejszenie stężenia leukocytów (**)

### **Zaburzenia układu immunologicznego:**

<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość
-----------------------	---------------

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:**

Często Anoreksja

**Zaburzenia psychiczne:**

Bardzo często Bąszenność

Często Depresja

**Zaburzenia układu nerwowego:**

Bardzo często Ból głowy

Często Zawroty głowy, zespół cieśni nadgarstka, parestezje

Niezbyt często Senność

**Zaburzenia naczyniowe:**

Bardzo często Uderzenia gorąca

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

Bardzo często Nudności

Często Ból brzucha, wymioty, zaparcia, niestrawność, biegunka

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:**

Niezbyt często Zapalenie wątroby<sup>(†)</sup>, zastoinowe zapalenie wątroby<sup>(†)</sup>zwiększone stężenie enzymów wątrobowych<sup>(†)</sup>, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi<sup>(†)</sup>, zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej we krwi<sup>(†)</sup>

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Bardzo często Zwiększone pocenie

Często Wysypka, łysienie, pokrzywka, świąd

Niezbyt często Ostra uogólniona osutka krostkowa<sup>(†)</sup>

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i kości:**

Bardzo często Ból stawów i mięśni szkieletowych<sup>(\*)</sup>

Często Osteoporoza, złamania

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Bardzo często Zmęczenie

Często Ból, obrzęk obwodowy

Niezbyt często Astenia

(\*) W tym: bóle stawowe, a 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 obserwowano sporadyczne 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 współ występujących zakażeń wirusowych.

Tego typu działań nie obserwowano u pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.

(†) Częstość obliczana za pomocą reguły 3/X.

Zamieszczona poniżej tabela przedstawia częstość predefiniowanych działań niepożądanych i chorób,

bez względu na ich przyczyny, w badaniu wczesnego raka piersi (IES), stwierdzonych u pacjentek w trakcie leczenia i do 30 dni po jego zakończeniu.

<b>Działania niepożądane i choroby</b>	<b>Eksemestan (N = 2249)</b>	<b>Tamoksyfen (N = 2279)</b>
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%)
Inne 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%)

W badaniu IES, częstotliwość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego u pacjentek po eksemestanie i u pacjentek po tamoksyfenie wynosiła odpowiednio 4,5% i 4,2%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, włączając nadciśnienie (9,9% vs. 8,4%), zawał mięśnia sercowego (0,6% vs. 0,2%) i niewydolność serca (1,1% vs. 0,7%).

W badaniu IES, u pacjentek stosujących eksemestan częściej stwierdzano hypercholesterolemię w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi tamoksyfen (3,7% i 2,1% odpowiednio).

W innym, trwającym 24 miesiące, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu u kobiet w okresie postmenopauzalnym, z wczesnym rakiem piersi, przy niskim ryzyku, eksemestan (N=73) powodował obniżenie wartości cholesterolu HDL w osoczu średnio o 7-9% podczas gdy w grupie placebo (N=73) zanotowano wzrost o 1%. Stwierdzono również 5-6% obniżenie wartości apolipoproteiny A1 w grupie eksemestanu i 0-2% w grupie placebo. Inne analizowane parametry (całkowity cholesterol, LDL cholesterol, triglicerydy, apolipoproteina-B i lipoproteina-a) były bardzo podobne w obu grupach. Kliniczne znaczenie tych rezultatów jest niejasne.

W badaniu IES, u pacjentek stosujących eksemestan częściej stwierdzano wrzody żołądka w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi tamoksyfen (0,7% i 0,1% odpowiednio). Większość pacjentek z grupy eksemestanu, u których stwierdzono wrzody żołądka otrzymywało leczenie towarzyszące lekami z grupy niesterydowych przeciwzapalnych i/lub miało podobne zdarzenia w przeszłości.

#### **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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### **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; dawkowanie to było dobrze tolerowane. Wielkość pojedynczej dawki eksemestanu, która mogłaby wywołać objawy zagrażające życiu, jest nieznana. Pojedyncza doustna dawka śmiertelna dla szczurów i psów przekraczała odpowiednio 2000 i 4000 razy dawkę zalecaną u ludzi w przeliczeniu mg/m<sup>2</sup> p.c. 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

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 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 lub progestagenowej. Po podaniu 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 produktów 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.

#### Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi

W wielośrodkowym 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 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 wyniósł 5 lat.

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 52 miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne leczenie eksemestaniem 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 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 rozwoju raka w drugiej piersi (współczynnik ryzyka: 0,57, p=0,04158).

W całej badanej populacji zaobserwowano poprawę przeżywalności ogólnej w grupie eksemestanu (222 zgony) w porównaniu do grupy tamoksyfenu (262 zgony) przy współczynniku ryzyka 0,85 (test logarytmiczny rank: p = 0,07362), co stanowi zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie eksemestanu o 15%. Statystycznie istotne obniżenie ryzyka zgonu o 23% (współczynnik ryzyka dla ogólnego przeżycia 0,77; test chi-kwadrat: Walda p = 0,0069) zaobserwowano w grupie eksemestanu w porównaniu do tamoksyfenu przy ocenie niespecyficznych czynników prognostycznych (tj., stan ER, stan węzłowy, wcześniejsza chemioterapia, zastosowanie HTZ i zastosowanie bisfosfonianów). W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe dane na temat skuteczności produktu u wszystkich pacjentek (w populacji wybranej zgodnie z zamiarem leczenia -ITT) i pacjentek ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych:

Punkt końcowy Populacja	Eksemestan Zdarzenia /N (%)	Tamoksyfen Zdarzenia /N (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Poziom Istotności *
<b>Przeżycie bez objawów choroby<sup>a</sup></b>				
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
<b>Rak drugiej piersi</b>				
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
<b>Przeżycie bez raka piersi<sup>b</sup></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
<b>Przeżycie bez nawrotów odległych<sup>c</sup></b>				
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
<b>Ogólne przeżycie<sup>d</sup></b>				
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 rank; pacjentki ER+ = pacjentki z guzem ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych;

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Przeżycie bez nawrotów odległych (ang. Distant Recurrence Free Survival) definiuje się jako

przeżycie do pierwszego nawrotu odległego lub do zgonu z powodu raka piersi.

<sup>d</sup> Ogólne przeżycie (ang. Overall Survival, OS) definiuje się jako przeżycie do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

W dodatkowej analizie grupy pacjentek ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych i pacjentek, u których obecność nie została poznana, nieskorygowany współczynnik ryzyka przeżywalności ogólnej wyniósł 0,83 (test logarytmiczny rank:  $p = 0,04250$ ), co oznacza klinicznie i statystycznie znaczące obniżenie ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ eksemestanu na stan kośćca, wykazały u kobiet leczonych eksemestaniem, po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksifenu, umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W podstawowym badaniu u pacjentek, po 30 miesiącach leczenia, częstość złamań kości była większa w grupie pacjentek stosujących eksemestan niż u pacjentek leczonych tamoksifenem (4,5% i 3,3% odpowiednio,  $p=0,038$ ).

Wstępne wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ eksemestanu na stan błony śluzowej macicy, wskazują na zmniejszenie się jej grubości po 2 latach leczenia. Mediana zmniejszenia grubości błony śluzowej macicy wynosiła 33% u pacjentek leczonych eksemestaniem, bez istotnych zmian w grupie leczonej tamoksifenem. U 54% pacjentek leczonych eksemestaniem doszło do normalizacji grubości błony śluzowej macicy ( $< 5$  mm) po jej wstępnym pogrubieniu stwierdzonym na początku badania.

#### Leczenie zaawansowanego raka piersi

W recenzowanym, randomizowanym, kontrolowanym, badaniu klinicznym wykazano, że eksemestan 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. Z przewodu pokarmowego wchłania się znaczna część podanej dawki. Całkowita dostępność biologiczna u ludzi jest nieznana, chociaż najprawdopodobniej ograniczają silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów w jego rezultacie bezwzględna biodostępność biologiczna eksemestanu wynosi jedynie 5%. Eksemestan 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 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 po wielokrotnym podaniu nie kumuluje się w sposób niekontrolowany.

### **Metabolizm i wydalanie:**

Eksemestan jest metabolizowany przez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 w wyniku działania izoenzymu CYP3A4 i/lub redukcję grupy ketonowej w pozycji 17 przez aldoaketoreduktazę, 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 <sup>14</sup>C (40%) zostały usunięte z organizmu z moczem i kałem.

### **Szczególne grupy pacjentów**

**Wiek:** Nie zaobserwowano istotnej zależności między ekspozycją ogólnoustrojową na eksemestan, 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 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 wyłącznie dla dawek 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 stosowanym 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 m.c./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 m.c./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**

Tabletka:

Mannitol (E421)

Kopowidon K 28

Krospowidon (typ A)

Sylifikowana celuloza mikrokrystaliczna

(Celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna)

Sodowy glikolan skrobi (Typ A)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka (Aquarius Prime BAP218010 White):

Hipromeloza (E464)

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie stwierdzono.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych środków przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC-PVdC/aluminium:

30, 90 i 100 tabletek (po 10 w blisterze), tabletki powlekane.

Nie wszystkie rodzaje 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**

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki Polska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16944

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

15.06.2010

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.03.2023