

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alvostan 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eksemestan

Jedna tabletki powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.

Każda tabletki powlekana zawiera mannitol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana o barwie białej lub złamanej bieli, z wytłoczonym symbolem „25” po jednej stronie i bez tłoczenia po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Alvostan jest wskazany jako leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z wczesnym inwazyjnym rakiem sutka z obecnością receptorów estrogenowych, stosowane po 2-3 latach początkowej terapii uzupełniającej tamoksyfenem.

Alvostan jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka sutka u kobiet w okresie naturalnego lub wywołanego stosowaną terapią stanu po menopauzie, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu terapii przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności leku u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i pacjentki w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu Alvostan to jedna tabletki powlekana (25 mg) stosowana doustnie raz na dobę po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem sutka leczenie eksemestaniem należy kontynuować do ukończenia 5-letniego okresu skojarzonej sekwencyjnej uzupełniającej terapii hormonalnej (tamoksyfen, a następnie eksemestan) lub zakończyć je wcześniej, jeżeli nastąpi nawrót guza.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem sutka leczenie eksemestaniem należy kontynuować do czasu stwierdzenia wyraźnej progresji guza.

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

Dzieci i młodzież

Lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Alvostan jest przeciwwskazany u:

- pacjentek przed menopauzą,
- kobiet w ciąży lub karmiących piersią,
- pacjentek z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Alvostan nie należy podawać kobietom w stanie hormonalnym przed menopauzą. Z tego względu, gdzie to jest klinicznie uzasadnione, należy oznaczyć poziomy stężenie LH, FSH i estradiolu, aby upewnić się, że pacjentka jest w okresie pomenopauzalnym.

Eksemestan należy stosować ostrożnie u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Eksemestan jest lekiem silnie obniżającym stężenie estrogenów, dlatego po jego podaniu obserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości i zwiększenie wskaźnika złamań (patrz punkt 5.1). W trakcie leczenia uzupełniającego produktem Alvostan u kobiet z osteoporozą lub w grupie ryzyka osteoporozy należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia formalną ocenę gęstości mineralnej kości w badaniu densytometrycznym. Chociaż nie są dostępne dostateczne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestaniem na utratę gęstości mineralnej kości, u pacjentek w grupie ryzyka osteoporozy należy wdrożyć leczenie osteoporozy. Pacjentki leczone eksemestaniem należy objąć ścisłą obserwacją.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badań *in vitro* wykazują, że lek jest metabolizowany przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 i aldoketoreduktazy (patrz punkt 5.2) i nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki produktu wybiórcze hamowanie CYP3A4 przez ketokonazol nie wywarło istotnego wpływu na farmakokinetykę eksemestanu.

W badaniu interakcji z ryfampicyną, silnym induktorem izoenzymu CYP450, jej stosowanie w dawce 600 mg na dobę razem z pojedynczą dawką 25 mg eksemestanu prowadziło do obniżenia AUC eksemestanu o 54%, a C_{max} o 41%. Jakkolwiek nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, równoległe podawanie takich leków jak ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina) i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4 może powodować zmniejszenie skuteczności eksemestanu.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania eksemestanu równocześnie z lekami, które są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny. Brak jest doświadczeń klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania eksemestanu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania eksemestanu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z tego względu stosowanie produktu Alvostan jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Karmieniepiersią

Nie wiadomo, czy eksemestan przenika do pokarmu kobiecego. Produktu Alvostan nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub kobiety w wieku rozrodczym

Lekarz powinien omówić konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji z kobietami, które mogą zajść w ciążę, w tym kobietami w okresie okołomenopauzalnym lub które ostatnio przeszły menopauzę, do chwili jednoznacznego ustalenia ich statusu pomenopauzalnego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano występowanie senności, ospałości, astenii i zawrotów głowy podczas stosowania leku. Należy poinformować pacjentki, że wystąpienie tego typu objawów może zmniejszyć ich sprawność fizyczną i (lub) umysłową wymaganą do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia samochodu.

4.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych eksemestanu lek był ogólnie dobrze tolerowany w standardowej dawce 25 mg/dobę, a występujące działania niepożądane miały zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Z powodu działań niepożądanych leczenie przerwało 7,4% pacjentek z wczesnym rakiem sutka otrzymujących leczenie uzupełniające eksemestaniem po początkowej terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) i zmęczenie (16%).

Wskaźnik odstawienia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 2,8% w ogólnej populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem sutka. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były uderzenia gorąca (14%) i nudności (12%).

Większość działań niepożądanych można przypisać normalnym konsekwencjom farmakologicznym braku estrogenów (np. uderzenia gorąca).

Reakcje niepożądane zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości ich występowania.

Częstość występowania definiowano następująco: 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 $< 1/1000$) i 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 $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak łaknienia			
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Depresja			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, zespół cieśni nadgarstka	Senność		
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca				
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha, wymioty, zaparcie, niestrawność, biegunka			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nasilona potliwość	Wysypka, łysienie			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i kości	Bóle stawów i mięśniowo-szkieletowe (*)	Osteoporoza, złamanie			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Ból, obrzęk obwodowy	Astenia		

(*) Obejmuje: bóle stawowe, a rzadziej bóle kończyn, chorobę zwyrodnieniową stawów, bóle kręgosłupa, zapalenie stawów, bóle mięśniowe i sztywność stawów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U pacjentek z zaawansowanym rakiem sutka rzadko zgłaszano 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 współwystępujących zakażeń wirusowych. Tego typu działań nie zaobserwowano w badaniach pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka sutka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zaobserwowano podwyższone parametry w testach czynnościowych wątroby, w tym enzymów, bilirubiny i fosfatazy zasadowej.

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania wcześniej określonych działań niepożądanych i chorób w badaniu wczesnego raka sutka (IES), niezależnie od związku przyczynowego, zgłaszanych u pacjentek otrzymujących badany lek i przez okres do 30 dni po przerwaniu leczenia badanym lekiem.

Działania niepożądane i choroby	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksyfen (N = 2279)
Uderzenia gorąca	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Zmęczenie	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Bóle głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Bezsenna	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Nasilona potliwość	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Zaburzenia 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%)
Choroba zakrzepowo-zatorowa	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Złamanie osteoporotyczne	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Zawał mięśnia sercowego	13 (0,6%)	4 (0,2%)

W badaniu IES częstość niedokrwiennych zdarzeń sercowych w grupie leczonej eksemestaniem i tamoksyfenem wynosiła odpowiednio 4,5% i 4,2%. Nie zaobserwowano istotnej różnicy dla żadnego z poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym nadciśnienia tętniczego (9,9% w porównaniu z 8,4%), zawału mięśnia sercowego (0,6% w porównaniu z 0,2%) i niewydolności serca (1,1% w porównaniu z 0,7%).

W badaniu IES stosowaniu eksemestanu towarzyszyła większa częstość występowania hipercholesterolemii w porównaniu z tamoksyfenem (odpowiednio 3,7% i 2,1%).

W odrębnym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem sutka w grupie niskiego ryzyka leczonych eksemestaniem (N=73) lub placebo (N=73) przez 24 miesiące leczeniu eksemestaniem towarzyszyło średnio zmniejszenie o 7-9% stężenia cholesterolu HDL w osoczu krwi w porównaniu z 1% wzrostem dla placebo. W grupie leczonej eksemestaniem nastąpiła również redukcja o 5-6% stężenia apolipoproteiny A-I w

porównaniu z redukcją o 0-2% dla placebo. Wpływ na inne analizowane parametry lipidowe [cholesterol całkowity, cholesterol LDL, trójglicerydy, apolipoproteina B i lipoproteina (a)] był podobny w obu grupach leczenia. Znaczenie kliniczne tych wyników pozostaje niejasne. W badaniu IES zaobserwowano większą częstość występowania wrzodów żołądka w grupie leczonej eksemestanem w porównaniu z grupą otrzymującą tamoksyfen (odpowiednio 0,7% i <0,1%). Większość pacjentek leczonych eksemestanem z wrzodem żołądka otrzymywała jednocześnie leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i (lub) wcześniejszy wrzód żołądka stwierdzano w wywiadzie.

Reakcje niepożądane zaobserwowane podczas monitorowania leku po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby

Działania niepożądane są zgłaszane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, dlatego nie zawsze możliwe jest miarodajne oszacowanie ich częstotliwości ani ustalenie związku przyczynowego z działaniem leku.

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 sutka; dawki te były dobrze tolerowane. Wielkość pojedynczej dawki eksemestanu, która mogłaby wywołać objawy zagrażające życiu, jest nieznaną. U szczurów i psów śmiertelność obserwowano po pojedynczych doustnych dawkach stanowiących równoważnik 2000 i 4000 razy większej dawki niż dawka zalecana u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 p.c. Nie istnieje swoiste antidotum w przypadku przedawkowania; należy zastosować leczenie objawowe. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące i ścisła obserwacja pacjentki z częstym monitorowaniem objawów czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści hormonów i pokrewne leki, inhibitory enzymów
ATC: L02BG06

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

Eksemestan nie wykazuje żadnej aktywności progestagenowej ani estrogennej. Po podaniu głównie dużych dawek leku obserwowano niewielką aktywność androgeną, wynikającą prawdopodobnie z

działania 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, co świadczy o wybiórczym działaniu w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy. W związku z powyższym nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów ani mineralokortykosteroidów. Nawet po podaniu małych dawek leku 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 sutka

W wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniu klinicznym przeprowadzonym w grupie 4724 pacjentek po menopauzie z pierwotnym rakiem sutka 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 przez okres 2 do 3 lat eksemestan (w dawce 25 mg na dobę) lub tamoksyfen (w dawce 20 mg lub 30 mg na dobę), tak aby łączny okres leczenia hormonalnego wynosił 5 lat. Po około 30-miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 52-miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne leczenie eksemestaniem po 2-3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem wiązało się z klinicznie i statystycznie istotnym wydłużeniem okresu przeżycia bez objawów chorobowych (DFS) w porównaniu z kontynuacją leczenia tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w okresie badania objętym obserwacją stosowanie eksemestanu zmniejszało ryzyko nawrotu raka sutka o 24% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,76; $p=0,00015$). Korzystny wpływ eksemestanu na okres przeżycia bez objawów chorobowych w porównaniu z tamoksyfenem był widoczny niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych oraz wcześniejszego stosowania chemioterapii.

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

W całej populacji badania zaobserwowano trend poprawy w zakresie ogólnej przeżywalności dla eksemestanu (222 zgony) w porównaniu z tamoksyfenem (262 zgony) przy współczynniku ryzyka 0,85 (test log-rank: $p = 0,07362$), co odpowiada zmniejszeniu o 15% ryzyka zgonu na korzyść eksemestanu. Statystycznie istotne zmniejszenie o 23% ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka dla ogólnej przeżywalności 0,77; test chi-kwadrat Walda: $p = 0,0069$) zaobserwowano dla eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem przy skorygowaniu ze względu na wcześniej określone czynniki prognostyczne (tzn. obecność receptorów estrogenowych, zajęcia węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i bisfosfonainów).

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe wyniki skuteczności 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)	Wartość p*
Przeżycie bez objawów choroby^a				
Wszystkie pacjentki	354 /2352	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Pacjentki ER+	289 /2023	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Rak drugiej piersi				
Wszystkie	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158

pacjentki					
Pacjentki ER+	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048	
Przeżycie bez raka piersi^b					
Wszystkie	289 /2352	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041	
pacjentki					
Pacjentki ER+	232 /2023	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038	
Przeżycie bez nawrotów odległych^c					
Wszystkie	248 /2352	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621	
pacjentki					
Pacjentki ER+	194 /2023	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123	
Ogólne przeżycie^d	(9,6%)				
Wszystkie	222 /2352	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362	
pacjentki					
Pacjentki ER+	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569	

* Test log-rank; Pacjentki ER+ = pacjentki z guzem ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych

^a Przeżycie bez objawów choroby definiuje się jako przeżycie do pierwszego miejscowego lub odległego nawrotu, raka drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.

^b Przeżycie bez raka piersi definiuje się jako przeżycie do pierwszego miejscowego lub odległego nawrotu, raka drugiej piersi lub zgonu z powodu raka sutka.

^c Przeżycie bez nawrotów odległych definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu odległego lub do zgonu z powodu raka sutka.

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

W dodatkowej analizie podgrupy pacjentek z obecnością receptorów **estrogenowych** w guzie lub bez znanego ich statusu, nieskorygowany współczynnik ryzyka ogólnego przeżycia wyniósł 0,83 (test log-rank: $p = 0,04250$), co odpowiada klinicznie i statystycznie istotnemu zmniejszeniu ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ leku na stan kośćca, wykazały u kobiet leczonych eksemestanem po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W podstawowym badaniu częstość występowania złamań występujących podczas leczenia u pacjentek w trakcie 30-miesięcznego okresu leczenia była większa u pacjentek leczonych eksemestanem w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen (odpowiednio 4,5% i 3,3%; $p=0,038$).

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

Leczenie zaawansowanego raka sutka

W recenzowanym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym wykazano, że eksemestan w dawce dobowej 25 mg statystycznie istotnie wydłużał okres przeżycia, czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) i czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) w porównaniu ze standardowym leczeniem hormonalnym octanem megestrolu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem sutka, 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 tabletek eksemestanu lek jest szybko wchłaniany. Z przewodu pokarmowego wchłania się znaczna część podanej dawki. Całkowita dostępność biologiczna u ludzi jest nieznana, chociaż najprawdopodobniej ogranicza ją silny efekt pierwszego przejścia. Podobny efekt u szczurów i psów powodował, że bezwzględna biodostępność leku wynosiła 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 litrów. Kinetyka ma przebieg liniowy, a 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 przewidywalny sposób po podaniu wielokrotnych dawek.

Metabolizm i wydalanie:

Eksemestan jest metabolizowany przez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 w wyniku działania izoenzymu CYP 3A4 i (lub) redukcję grupy ketonowej w pozycji 17 przez aldotetoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania. Klirens eksemestanu bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym wynosi około 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 wydalone z ustroju z moczem i kałem.

Szczególne populacje

Wiek: Nie zaobserwowano istotnej korelacji między ekspozycją ogólnoustrojową na produkt Alvostan a wiekiem pacjentek.

Niewydolność nerek:

U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ ml/min) ogólnoustrojowe działanie eksemestanu było 2 razy większe niż u zdrowych ochotniczek.

Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania w tej grupie 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 w tej grupie 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 i dodatkowe. 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 zastosowania klinicznego leku.

Mutagenność: Eksemestan nie wykazywał działania genotoksycznego na bakterie (test Ames), na komórki V79 chińskich chomików, hepatocyty szczurów ani w teście mikrojąderekowym 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 przy poziomach ekspozycji ustrojowej podobnych do dawki 25 mg/dobę u ludzi. Nie stwierdzono dowodów działania teratogennego.

Rakotwórczość: W dwuletnim badaniu rakotwórczości u samic szczurów nie zaobserwowano nowotworów związanych z leczeniem. U samców szczurów badanie zakończono w 92. tygodniu z powodu wczesnych zgonów na skutek przewlekłej nefropatii. W dwuletnim badaniu rakotwórczości 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 gatunku oraz płci i występuje po dawce stanowiącej 63-krotność dawki terapeutycznej stosowanej w leczeniu ludzi. Żadne z zaobserwowanych działań nie ma znaczenia klinicznego dla leczenia pacjentów eksemestanem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol (E421)

Kopowidon

Krospowidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna unhydrous

Skrobi glikolan sodowy (typ A)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki:

Hipromeloza (E464)

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC-PVdC/Aluminiowe:

30 (blistry po 10) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen IPCo S.àr.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksemburg

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

<Uzupełnić na szczeblu krajowym>

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

16/09/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19/06/2014

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Alvostan 25 mg tabletki powlekane

Eksemestan

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest **Alvostan** i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku **Alvostan**
3. Jak stosować lek **Alvostan**
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek **Alvostan**
6. Inne informacje

1. CO TO JEST ALVOSTAN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Niniejszy lek nosi nazwę **Alvostan**. **Alvostan** należy do grupy leków tzw. inhibitorów aromatazy. Leki te zaburzają działanie substancji o nazwie aromataza, która jest niezbędna do wytwarzania estrogenu (żeński hormon płciowy), szczególnie u kobiet po menopauzie. Zmniejszenie poziomów stężenia estrogenu w ustroju stanowi metodę leczenia hormonozależnego raka piersi.

Alvostan jest stosowany w leczeniu wczesnego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie po zakończeniu 2-3 lat leczenia lekiem o nazwie tamoksyfen.

Jest również stosowany w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie, gdy inna metoda terapii lekiem hormonalnym nie okazała się dostatecznie skuteczna.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ALVOSTAN

Kiedy nie stosować leku **Alvostan**

- jeśli pacjentka ma lub miała wcześniej uczulenie (nadwrażliwość) na eksemestan (czynny składnik leku **Alvostan**) lub którykolwiek z pozostałych składników leku **Alvostan** (patrz punkt 6);
- jeśli pacjentka **nie** jest jeszcze po menopauzie, tzn. nadal miesiączkuje;
- jeśli pacjentka jest w ciąży, z dużym prawdopodobieństwem zaszła w ciążę lub karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek **Alvostan**

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem **Alvostan** lekarz może zdecydować się na pobranie próbek krwi w celu upewnienia się, że pacjentka jest po menopauzie.
- Przed przyjęciem leku **Alvostan** pacjentka powinna powiedzieć lekarzowi, czy ma problemy z wątrobą lub nerkami.
- Jeśli w przeszłości lub obecnie pacjentka cierpi na dowolną chorobę wpływającą na

wytrzymałość kości. Jest to konieczne, ponieważ leki z tej klasy obniżają poziomy stężenia żeńskich hormonów płciowych, a to może prowadzić do utraty zawartości mineralnej kości, co może osłabić ich wytrzymałość. Konieczne może być poddanie się badaniom w celu pomiaru gęstości kości przed i po leczeniu. Lekarz może podać lek, aby zapobiec lub leczyć utratę kośćca.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Leku **Alvostan** nie należy podawać jednocześnie z hormonalną terapią zastępczą (HRT). Niżej wymienione leki należy stosować ostrożnie przy stosowaniu ich jednocześnie z lekiem **Alvostan**. Pacjentka powinna powiadomić lekarza, jeśli stosuje takie leki, jak:

- ryfampicyna (antybiotyk),
- karbamazepina lub fenytoina (leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki),
- lek ziołowy na bazie dziurawca (*Hypericum perforatum*) lub preparaty zawierające dziurawiec.

Ciąża i karmienie piersią

Leku **Alvostan** nie powinny stosować kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub uważa, że może być w ciąży, powinna o tym powiedzieć lekarzowi.

Jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę, należy omówić z lekarzem metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku senności, zawrotów głowy lub osłabienia w trakcie stosowania leku **Alvostan** nie wolno podejmować prób prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ALVOSTAN

Alvostan należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz poinformuje, jak długo należy stosować lek **Alvostan**.

Dorośli i osoby starsze

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletkę powlekana 25 mg na dobę.

Tabletki powlekane **Alvostan** należy przyjmować doustnie po posiłku w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.

Dzieci i młodzież

Lek **Alvostan** nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Alvostan

Jeśli pacjentka przypadkowo zażyła za dużo tabletek, powinna skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio na oddział przypadków nagłych najbliższego szpitala. Należy pokazać opakowanie tabletek powlekanych **Alvostan**.

Pominięcie zastosowania leku Alvostan

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli pacjentka zapomni przyjąć tabletkę powlekaną, powinna ją zażyć, jak tylko sobie o tym przypomni. Jeśli jest już prawie pora na przyjęcie kolejnej dawki, należy zażyć tę dawkę o zwykłej

porze, bez przyjmowania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Alvostan

Nie należy przerywać stosowania tabletek powlekanych, nawet przy dobrym samopoczuciu, chyba że tak zaleci lekarz.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, **Alvostan** może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Na ogół lek **Alvostan** jest dobrze tolerowany, a niżej wymienione działania niepożądane obserwowane u pacjentek leczonych lekiem **Alvostan** mają zwykle łagodny lub umiarkowany charakter. Większość działań niepożądanych jest związanych z niedoborami estrogenu (np. uderzenia gorąca).

Bardzo częste działania niepożądane (występują częściej niż u 1 osoby na 10):

- Zaburzenia snu
- Bóle głowy
- Uderzenia gorąca
- Nudności
- Nasiloną potliwość
- Bóle mięśni i stawów (w tym choroba zwyrodnieniowa stawów, ból pleców, zapalenie stawów i sztywność stawów)
- Zmęczenie

Częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 osób na 100):

- Utrata apetytu
- Depresja
- Zawroty głowy, zespół cieśni nadgarstka (połączenie mrowienia, drętwienia i bólu obejmującego całą dłoń z wyjątkiem małego palca)
- Ból żołądka, wymioty (mdłości), zaparcie, niestrawność, biegunka
- Wysypka skórna, utrata włosów
- Ścieńczenie kości, które może osłabiać ich wytrzymałość (osteoporoza), prowadzące w pewnych przypadkach do złamań kości (złamania lub nadpęknięcia)
- Ból, obrzęk dłoni i stóp

Niezbyt częste działania niepożądane (występują u 1 do 10 osób na 1000):

- Senność
- Osłabienie mięśni

Może wystąpić zapalenie wątroby (*hepatitis*). Objawy mogą obejmować ogólne złe samopoczucie, nudności, żółtaczkę (zażółcenie skóry i białek oczu), świąd, prawostronny ból brzucha i utratę apetytu. W przypadku podejrzewania wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Jeśli wykonano badania krwi, mogą zostać stwierdzone zmiany czynności wątroby. Mogą nastąpić zmiany liczby pewnych krwinek (limfocytów) i płytek krwi (krwinki, które odpowiadają za krzepnięcie) będących w krwioobiegu, szczególnie u pacjentek z wcześniej obecną limfopenią (zmniejszona liczba limfocytów we krwi).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ALVOSTAN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku **Alvostan** po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku po symbolu terminu ważności.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Alvostan

Substancją czynną leku jest eksemestan. Jedna tabletkowa powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.

Ponadto lek zawiera:

Rdzeń t abletki:

Mannitol (E421), kopowidon, krospowidon, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna unhydrous, skrobi glikolan sodowy (typ A), magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki:

Hipromeloza (E464), makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171)

Jak wygląda lek Alvostan i co zawiera opakowanie

Okrągła, dwuwypukła tabletkowa powlekana o barwie białej lub złamanej bieli, z wytłoczonym symbolem „25” po jednej stronie i bez tłoczenia po drugiej.

Alvostan jest dostępny w opakowaniach blistrowych:

30 (blistry po 10) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Alvogen IPCo S.à.r.l.

5, Rue Heienhaff

L-1736, Senningerberg

Luksemburg

Wytwórca

EirGen Pharma Ltd.

Westside Business Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford
Irlandia

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do użytku w państwach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Bułgaria:	Exemestane Alvogen 25 mg филмирани таблетки
Węgry:	Exemestane Alvogen 25 mg filmtablettá
Estonia:	Exemestane Alvogen
Litwa:	Exemestane Alvogen 25 mg plėvele dengtos tabletės
Łotwa:	Exemestane Alvogen 25 mg apvalkotās tabletes
Polska:	Alvostan

Data zatwierdzenia ulotki: 23.11.2014

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Karton

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alvostan 25 mg tabletki powlekane
Eksemestan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletki powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
Wielkości opakowań:

30 tabletek powlekanych.

kod EAN:

5	9	0	9	9	9	9	0	6	8	7	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA
NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO
ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Alvogen IPCo S.à.r.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksenburg

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

18727

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp – wydawane z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Alvostan 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry PVC-PVdC/Aluminiowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alvostan 25 mg tabletki powlekane

Eksemestan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Alvogen (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. INNE