

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exemestane Mylan, 25mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Eksemestan 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.

Eksemestan 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 przeciwestrogenowej. Nie wykazano skuteczności eksemestanu u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośle i pacjentki w podeszłym wieku

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

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy prowadzić jako uzupełnienie wcześniejszej terapii tamoksyfenem, tak aby łączny czas leczenia uzupełniającego wyniósł 5 lat, bądź też zakończyć je wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie eksemestanem 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.

Sposób podania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Eksemestan jest przeciwwskazany kobiet przed menopauzą i u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Eksemestanu nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego też, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy oznaczyć stężenia LH, FSH oraz estradiolu w surowicy, aby upewnić się, że pacjentka jest w okresie pomenopauzalnym.

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

Eksemestan jest środkiem silnie obniżającym stężenie estrogenów. Po jego zastosowaniu obserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz zwiększoną częstość złamań kości (patrz punkt 5.1). Na początku leczenia uzupełniającego eksemestaniem u kobiet z osteoporozą lub z grupy dużego ryzyka wystąpienia osteoporozy należy wykonać badanie gęstości mineralnej kości z uwzględnieniem aktualnych wytycznych klinicznych i praktyk. U pacjentów w zaawansowanym stadium choroby gęstość mineralną kości (*ang. BDM – Bone Mineral Density*) należy w każdym przypadku oceniać indywidualnie. Chociaż nie są dostępne pełne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestaniem na utratę gęstości mineralnej kości, pacjentki leczone eksemestaniem powinny być dokładnie monitorowane. U pacjentek z grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy należy wdrożyć leczenie osteoporozy lub leczenie profilaktyczne.

Ze względu na dużą częstość występowania ciężkiej hipowitaminozy u kobiet z wczesnym rakiem piersi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem aromatazy należy rozważyć przeprowadzenie rutynowego oznaczenia stężenia 25-hydroxy-witaminy D. U kobiet z niedoborem witaminy D należy stosować suplementację witaminą D.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badań *in vitro* wykazują, że produkt jest metabolizowany przez cytochrom P 450 (CYP) 3A4 oraz aldoketoreduktazy (patrz punkt 5.2) i nie hamuje działania żadnego z głównych izoenzymów CYP. W klinicznym badaniu farmakokinetyki produktu, 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 %. Ponieważ nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, równoczesne podawanie takich leków jak ryfampicyna, 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 eksemestan 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.

Eksemestanu nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ mogą usunąć 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 (patrz punkt 5.3). W związku z tym stosowanie eksemestanu jest przeciwwskazane u kobiet ciężarnych.

Karmienie piersią

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

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym i rozrodczym

Lekarz powinien omówić konieczność zastosowania odpowiedniej antykoncepcji u kobiet w okresie rozrodczym, z uwzględnieniem kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub które od niedawna są po menopauzie, do czasu całkowitego ustalenia ich statusu po menopauzie (patrz punkt 4.3 i 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieją doniesienia o wystąpieniu senności, astenii, osłabienia oraz zawrotów głowy po zastosowaniu produktu. 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, w których stosowano eksemestan w standardowej dawce dobowej wynoszącej 25 mg, eksemestan 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 tamoksyfenem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (18%) i zmęczenie (16%).

Odsetek pacjentek, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych, w całkowitej populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi wyniósł 2,8%. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca (14%) i nudności (12%).

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane, odnotowane w działaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu 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 ($< 1/10000$); częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Leukopenia (**)
Rzadko	Trombocytopenia (**)
Częstość nieznaną	Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi (**)
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
Często	depresja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Często	jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne:	

Bardzo często	bezsenność
Często	depresja
Zaburzenia układu nerwowego:	
Bardzo często	bóle głowy
Często	zawroty głowy, zespół cieśni kanału nadgarstka, parestezja
Niezbyt często	senność
Zaburzenia naczyniowe:	
Bardzo często	uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Bardzo często	nudności
Często	bóle brzucha, wymioty, zaparcia, dyspepsja, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	zapalenie wątroby (†), cholestatyczne zapalenie wątroby (†), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (†), zwiększenie stężenia bilirubiny (†), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (†)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Bardzo często	zwiększona potliwość
Często	wysypka, łysienie, pokrzywka, świąd
Niezbyt często	ostra uogólniona osutka krostkowa (†)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Bardzo często	bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe (*)
Często	osteoporoza, złamania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Bardzo często	uczucie nadmiernego zmęczenia
Często	ból, obrzęki obwodowe
Niezbyt często	osłabienie

(*) 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 (jako rzadkie działanie niepożądane) oraz leukopenię (jako niezbyt częste działanie niepożądane).

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 dostrzeżono też odpowiedniego zwiększenia częstości zakażeń wirusowych.

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

(†) Częstość występowania obliczana za pomocą reguły trzech sigm.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość określonych zdarzeń niepożądanych i chorób, bez względu na ich przyczynę, w badaniu wczesnego raka piersi (IES – ang. *Intergroup Exemestane Study*)), 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%)
Zmęczenie	367(16,3%)	344 (15,1%)
Bóle głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Bezsenna	290(12,9%)	204 (9,09%)
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%)

W badaniu IES częstość występowania zdarzeń niedokrwienych serca w ramieniu z eksemestaniem i tamoksyfenem wyniosła odpowiednio 4,5% i 4,2%. Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie częstości występowania indywidualnych zdarzeń kardiologicznych w tym nadciśnienia tętniczego (odpowiednio 9,9% i 8,4%), zawału mięśnia sercowego (odpowiednio 0,6% i 0,2%) i niewydolności serca (odpowiednio 1,1% i 0,7%).

W badaniu IES, eksemestan był związany z częstszym występowaniem hipercholesterolemii w porównaniu z tamoksyfenem (3,7% vs 2,1%).

W oddzielnym, z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym badaniu, obejmującym kobiety po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi o niskim ryzyku, leczone eksemestaniem (N=73) lub otrzymujące placebo (N=73) przez 24 miesiące, eksemestan był związany ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu HDL w surowicy wynoszącym średnio 7-9%, w porównaniu z jego zwiększeniem o 1% w grupie otrzymującej placebo. Stwierdzono również zmniejszenie stężenia apolipoproteiny AI o 5-6% w grupie otrzymującej eksemestan, w porównaniu z jego zmniejszeniem o 0-2% w grupie otrzymującej placebo. W obu grupach wpływ na inne analizowane parametry lipidowe (cholesterol całkowity, cholesterol LDL, triglicerydy, apolipoproteina B i lipoproteina (a)) był bardzo podobny. Znaczenie kliniczne tych wyników jest niejasne.

W badaniu IES zaobserwowano wyższą częstość występowania wrzodów żołądka w ramieniu z eksemestaniem w porównaniu do ramienia z tamoksyfenem (0,7% vs < 0,1%). Większość pacjentów otrzymujących eksemestan, u których stwierdzono wrzód żołądka, przyjmowała jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne lub zgłaszała wcześniej przebytą chorobę wrzodową żołądka.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu.

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

Ponieważ reakcje są zgłaszane dobrowolnie spośród populacji o nieznanym wielkości, nie zawsze jest możliwe ustalenie realnej częstości ich występowania oraz ustalenie związku przyczynowego ze stosowaniem leku.

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 CPL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.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/m² pc. Nie ma swoistej odtrutki, w razie przedawkowania produktu stosuje się leczenie objawowe. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące z częstym monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych i dokładna obserwacja pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor aromatazy Kod ATC: L02BGO6

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 już od dawki 5 mg doustnie 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 progestagenowej lub estrogennej. Obserwowano niewielką aktywność androgenową, związaną prawdopodobnie z działaniem 17- hydro pochodnej eksemestanu, głównie po podaniu dużych dawek. W badaniach klinicznych, w których podawano eksemestan wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazywał on wykrywalnego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH, co świadczy o jego wybiórczości w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy.

Dlatego nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie stężeń LH i FSH w surowicy, nawet po małych dawkach. Jest to spodziewany efekt grupy farmakologicznej, będący prawdopodobnie skutkiem sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, kiedy to zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi

W wielośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą 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 losowo eksemestan (25 mg na dobę) przez 2 do 3 lat lub tamoksyfen (20 lub 30 mg na dobę) tak, aby łączny okres leczenia hormonalnego wynosił 5 lat.

52-miesięczny (mediana) okres obserwacji badania IES

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 52 miesięcznym (mediana) okresie obserwacji stwierdzono, że sekwencyjne leczenie eksemestanem po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem wiązało się z klinicznie i statystycznie istotnym wydłużeniem okresu przeżycia bez objawów chorobowych (DFS), w porównaniu do kontynuacji leczenia tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w okresie badania objętym obserwacją stosowanie eksemestanu zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi o 24% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,76; $p=0,000015$). Korzystny wpływ eksemestanu na DFS w porównaniu z tamoksyfenem był widoczny niezależnie od niezajęcia czy zajęcia węzłów chłonnych i wcześniejszej chemioterapii. Eksemestan zmniejszał również istotnie ryzyko rozwoju raka w drugiej piersi (współczynnik ryzyka 0,57, $p=0,04158$).

W całkowitej badanej populacji zaobserwowano tendencję wydłużenia ogólnego przeżycia w ramieniu z eksemestanem (222 zgony) w porównaniu do ramienia z tamoksyfenem (262 zgony) ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,85 (test log-rank; $p = 0,07362$) co stanowi 15 % redukcję ryzyka zgonu na korzyść eksemestanu. Statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 23% (współczynnik ryzyka dla ogólnego przeżycia 0,77; test chi-kwadrat Walda: $p=0,0069$) dla eksemestanu w porównaniu do tamoksyfenu obserwowano po skorygowaniu o czynniki prognostyczne zdefiniowane przed badaniem (tj. status receptorów estrogenowych, zajęcie węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie HTZ oraz bisfosfonianów).

W tabeli poniżej przedstawiono główne wyniki dotyczące 52-miesięcznej 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 (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

*test logarytmiczny 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. ¹

^cPrzeżycie 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.

W dodatkowej analizie podgrupy pacjentek z dodatnim receptorem estrogenowym lub o nieznanym statusie receptorów estrogenowych, nieskorygowany współczynnik ryzyka ogólnej przeżywalności wynosił 0,83 (test log-rank: $p = 0,04250$), co oznacza klinicznie i statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania IES, w której oceniano wpływ na stan kośćca, wykazały u kobiet leczonych eksemestaniem po 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W całym badaniu częstość złamań wymagających pilnego zaopatrzenia oceniana w ciągu 30 miesięcy leczenia była większa u pacjentek leczonych eksemestaniem w porównaniu do leczonych tamoksyfenem (odpowiednio 4,5% i 3,3%, $p=0,038$).

Wyniki badania IES wpływu na endometrium wskazują na zmniejszenie grubości endometrium o 33% (mediana) po 2 latach leczenia eksemestaniem, w porównaniu do braku zauważalnej zmiany u pacjentek leczonych tamoksyfenem. Zgrubienie endometrium, obserwowane na początku badania, wracało do normy (< 5 mm) u 54% pacjentek leczonych eksemestaniem.

87-miesięczny (mediana) okres obserwacji badania IES

Po około 30-miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 87-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 ekemenstanu znacząco zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi o 16% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,84; $p = 0,002$).

Korzystny wpływ eksemestanu na DFS w porównaniu z tamoksyfenem był widoczny niezależnie od tego, czy i w jakim stopniu zajęte były węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała wcześniej chemioterapię lub leczenie hormonalne, czy nie. W kilku podgrupach z małą liczbą pacjentów statystycznie znacząca różnica nie została utrzymana. Wskazuje to na trend na korzyść eksemestanu w przypadku pacjentów z więcej niż 9 zajętymi węzłami chłonnymi lub wcześniejszą chemioterapią CMF. U pacjentów z nieznanym stanem węzłów chłonnych, oraz u tych, o których nie wiadomo, czy byli uprzednio poddani innej chemioterapii lub terapii hormonalnej, zaobserwowano statystycznie nieistotny trend na korzyść tamoksyfenu.

Ponadto eksemestan wydłużał również istotnie przeżycie bez raka piersi (współczynnik ryzyka 0,82, $p = 0,00263$) oraz przeżycie bez nawrotów odległych (współczynnik ryzyka 0,85, $p = 0,02425$).

Eksemestan zmniejszał również 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 przeżycia całkowitego w ramieniu z eksemestanem (373 zgony) w porównaniu do ramienia z tamoksyfenem (420 zgonów) ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,89 (test log-rank: $p = 0,08972$), co stanowi 11% zmniejszenie ryzyka zgonu na korzyść eksemestanu. W całej badanej populacji zaobserwowano wynoszącą 18% statystycznie znamiennej redukcję ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia 0,82; test zgodności Wald chi-kwadrat: $p = 0,0082$) dla eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem po uwzględnieniu wcześniej wyszczególnionych czynników prognostycznych (tj. status receptorów estrogenowych, stan zajęcia węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i bisfosfonianów).

W dodatkowej analizie dotyczącej podgrupy pacjentek z obecnością receptorów estrogenowych lub o nieznanym statusie receptorów estrogenowych, nieskorygowany współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia wyniósł 0,86 (test log-rank: $p = 0,04262$), co stanowi klinicznie i statystycznie znamiennej redukcję ryzyka zgonu o 14%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w którym oceniano wpływ eksemestanu na stan kości, wykazały, że u kobiet leczonych eksemestanem przez 2-3 lata po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu, wystąpiło zmniejszenie gęstości mineralnej kości (średnia zmiana BMD [%] od wartości początkowej po 36 miesiącach: -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 po zakończeniu leczenia zauważono minimalne różnice dotyczące zmiany gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości początkowej dla obu grup badania. W grupie pacjentek leczonych tamoksyfenem końcowe zmniejszenie BMD było nieznacznie większe we wszystkich miejscach (średnia zmiana BMD [%] od wartości początkowej po 24 miesiącach: -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%] vs. 122 [5,2%]; $p = 0,004$), ale nie zauważono żadnej różnicy w liczbie złamań zgłaszanych jako osteoporotyczne.

Leczenie zaawansowanego raka piersi

W randomizowanym, kontrolowanym, recenzowanym badaniu klinicznym wykazano, że eksemestan w dawce dobowej 25 mg statystycznie istotnie wydłużał okres przeżycia, czas do wystąpienia progresji choroby (ang. *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 duża część podanej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna u ludzi jest nieznana, chociaż przypuszcza się, że jest ograniczona przez silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów podobny efekt ogranicza bezwzględną dostępność biologiczną do 5%. Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg maksymalne stężenie w osoczu 18 ng/ml jest osiągnięte po 2 godzinach. 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. Wiąże się z białkami osocza w 90%, niezależnie od stężenia. Eksemestan i jego metabolity nie wiążą się z czerwonymi krwinkami.

Po podaniu dawek wielokrotnych nie występuje niespodziewana kumulacja eksemestanu.

Metabolizm

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 aldoketoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania.

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

Wydalenie

1% podanej dawki produktu 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 kałem. Klirens eksemestanu bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym wynosi 500 l/h.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek:

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

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek ($\text{CL}_{\text{cr}} \leq 30$ ml/min) ogólnoustrojowa ekspozycja na eksemestan była 2 razy większa niż u zdrowych ochotników.

Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby ogólnoustrojowa ekspozycja na eksemestan jest 2-3 razy większa niż u zdrowych ochotniczek. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

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 podczas ekspozycji uważanych za dostatecznie przekraczające maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla stosowania klinicznego.

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 wykazywał działania klastogennego w dwóch badaniach *in vivo*.

Toksyczny wpływ na rozrodczość: eksemestan działał embriotoksycznie u szczurów i królików podczas ekspozycji podobnej do osiągananej u ludzi przy dawce 25 mg/dobę. Brak dowodów na działanie teratogenne.

Rakotwórczość: w dwuletnim badaniu rakotwórczości u samic szczurów nie zaobserwowano nowotworów związanych z leczeniem. U samców szczurów badanie zakończono po 92 tygodniach

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka:

krzemionka koloidalna, bezwodna,
krospowidon,
hypromeloza 5cP,
magnezu stearynian,
mannitol,
celuloza mikrokrystaliczna,
polisorbata 80,
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A).

Otoczka:

hypromeloza 5cP,
makrogol
talk,
tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe z PVC/PVDC/Aluminium. Wielkość opakowań 14, 15, 20, 30, 60, 90, 100 lub 120.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20606

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

02/10/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2015

