

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cotamox, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Cotamox, 25 mg, tabletki powlekane są białe, okrągłe, soczewkowate, o jednolitym wyglądzie i gładkich krawędziach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów estrogenowych po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Leczenie 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 produktu leczniczego Cotamox u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe i pacjentki w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu leczniczego Cotamox to jedna tabletki 25 mg raz na dobę po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie produktem Cotamox należy kontynuować do zakończenia 5-letniego okresu skojarzonego, sekwencyjnego, uzupełniającego leczenia hormonalnego (tamoksyfen a następnie eksemestan) lub wcześniej, jeśli nastąpi nawrót guza.

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

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

Dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Pacjentki przed menopauzą, pacjentki w ciąży lub karmiące piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Eksemestanu nie należy stosować u kobiet przed menopauzą. Dlatego zawsze, gdy jest to klinicznie uzasadnione, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność LH, FSH oraz estradiolu w surowicy, aby upewnić się, że pacjentka jest po menopauzie.

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

Eksemestan jest lekiem znacznie zmniejszającym stężenie estrogenów, dlatego obserwowano u pacjentek zmniejszenie gęstości mineralnej kości i zwiększenie ryzyka częstości złamań po podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 5.1). Podczas rozpoczynania leczenia uzupełniającego eksemestaniem u kobiet z osteoporozą lub z grupy ryzyka wystąpienia osteoporozy należy ocenić gęstość mineralną kości metodą densytometrii. Chociaż nie są dostępne pełne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestaniem na utratę gęstości mineralnej kości, w razie potrzeby należy wdrożyć leczenie osteoporozy. Pacjentki leczone eksemestaniem powinny być uważnie monitorowane.

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 zmniejszenia wartości AUC eksemestanu o 54%, a C_{max} - o 41%. Chociaż nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, wydaje się, iż 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 z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Eksemestanu 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 produktu Cotamox na zdolność do reprodukcji (patrz punkt 5.3). Dlatego stosowanie produktu leczniczego Cotamox jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

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

Pacjentki w okresie okołomenopauzalnym lub w wieku rozrodczym

Lekarz musi omówić konieczność odpowiedniej antykoncepcji u kobiet, które potencjalnie mogą zajść w ciążę w tym pacjentek, które są w okresie okołomenopauzalnym lub niedawno weszły w okres po menopauzie aż do czasu, gdy ich status po menopauzie nie zostanie w pełni potwierdzony (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.7 Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Obserwowano osłabienie, senność, astenię oraz zawroty głowy po zastosowaniu produktu. Należy poinformować pacjentki, że – jeśli takie objawy wystąpią – ich fizyczna i (lub) umysłowa zdolność do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia samochodu może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

We wszystkich badaniach klinicznych eksemestan w standardowej dawce 25 mg na dobę był ogólnie dobrze tolerowany, a występujące działania niepożądane zwykle 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 niepożdanymi u pacjentek z wczesnym rakiem piersi były: uderzenia gorąca (22%), bóle stawów (17%) i zmęczenie (17%).

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

Większość działań niepożądanych można przypisać farmakologicznym konsekwencjom niedoboru estrogenu (np. uderzenia gorąca).

Poniżej wymieniono działania niepożądane 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 nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych badań).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo często: bezsenność

Często: depresja

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: ból głowy

Często: zawroty głowy, zespół cieśni kanału nadgarstka

Niezbyt często: senność

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często: uderzenia gorąca

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: ból brzucha, wymioty, zaparcia, dyspepsja, biegunka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: zwiększona potliwość

Często: wysypka, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: ból stawów i ból mięśniowo-szkieletowy (w tym: bóle stawowe, a rzadziej bóle kończyn, choroba zwyrodnieniowa stawów, ból kręgosłupa, zapalenie stawów, ból mięśniowy i sztywność stawów)

Często: osteoporoza, złamanie

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uczucie nadmiernego zmęczenia

Często: ból, obrzęk obwodowy

Niezbyt często: astenia

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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, jednakże średnia liczba limfocytów u tych pacjentek nie zmieniała się jednak znacząco w czasie i nie odnotowano też zwiększenia częstości współwystępujących zakażeń wirusowych.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Obserwowano zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby w tym enzymów, bilirubiny i fosfatazy zasadowej.

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

Działania niepożądane i choroby	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksyfen (N = 2279)
Uderzenia gorąca	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Uczucie nadmiernego zmęczenia	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Bóle głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Bezsenna	290 (12,4%)	204 (9%)
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%)	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 choroby niedokrwiennej serca w grupie leczonej eksemestaniem i tamoksyfenem wynosiła odpowiednio 4,5% i 4,2%. Nie odnotowano znaczącej różnicy w zdarzeniach sercowo-naczyniowych, włączając nadciśnienie (9,9% i 8,4%), zawał serca (0,6% i 0,2%) i niewydolność serca (1,1% i 0,7%).

W badaniu IES, podawanie eksemestanu było związane z większym ryzykiem występowania hipercholesterolemii w porównaniu z tamoksyfenem (3,7% i 2,1%).

W osobnym randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnej ślepej próby u kobiet po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi, leczonych eksemestanem (N = 73) lub placebo (N = 73) przez 24 miesiące, średnie przeciętne zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL wynosiło 7-9% dla eksemestanu w stosunku do zwiększenia o 1% w przypadku placebo. Wystąpiło także zmniejszenie o 5-6% w apolipoproteinie A-1 w grupie eksemestanu w stosunku do 0-2% w grupie placebo. Wpływ na inne analizowane parametry lipidowe (całkowity cholesterol, cholesterol LDL, trójglicerydy, apolipoproteinę B i lipoproteinę A) były bardzo podobne w obu grupach. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest jasne.

W badaniu IES, z większą częstością obserwowano wrzody żołądka w grupie eksemestanu w porównaniu do grupy tamoksyfenu (0,7% i <0,1%). Większość pacjentów leczonych eksemestanem z wrzodami żołądka otrzymywało jednocześnie i (lub) wcześniej leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby. Ponieważ działania te były zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze jest możliwa wiarygodna ocena częstości ich występowania lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z ekspozycją na produkt leczniczy.

4.9 Przedawkowanie

Przeprowadzono badania kliniczne eksemestanu podawanego w pojedynczej dawce do 800 mg zdrowym ochotniczkom oraz w dawce do 600 mg na dobę kobietom po menopauzie, z zaawansowanym rakiem piersi; dawkowanie to było dobrze tolerowane. Wielkość pojedynczej dawki eksemestanu, która mogłaby wywołać objawy zagrażające życiu, jest nieznaną. Pojedyncza doustna dawka śmiertelna dla szczurów i psów przekraczała odpowiednio 2000 i 4000 razy dawkę zalecaną u ludzi w przeliczeniu mg/m² 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, inhibitory enzymów.
Kod ATC: L02B G06

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 do 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 progestagennej. 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, co świadczy 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 produktu obserwowano niezależne od dawki,

niewielkie zwiększenie aktywności 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 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 w sposób randomizowany eksemestan (w dawce 25 mg na dobę) przez 2 do 3 lat 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 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 31% 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 badaniach całej populacji, obserwowano poprawę ogólnego przeżycia w grupie stosującej eksemestan (stwierdzono 222 zgony), w porównaniu do grupy leczonej tamoksyfenem (262 zgony) ze współczynnikiem ryzyka: 0,85 ($p=0,07362$), co oznacza 15% zmniejszenie ryzyka zgonu na korzyść eksemestanu. Statystycznie istotne o 23% zmniejszenie ryzyka śmierci (ze współczynnikiem ryzyka 0,77; $p = 0,0069$) obserwowano dla eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem podczas dostosowywania leczenia w zależności od czynników prognostycznych (tj. status receptora estrogenowego, status węzłów chłonnych, uprzednia chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i stosowanie 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 Wartość 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 (90, 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

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;

^a Przeżycie bez objawów choroby (ang. Disease-Free Survival, DFS) definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu choroby, miejscowego lub odległego, raka drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny.

^b Przeżycie bez raka piersi (ang. Breast Cancer Free Survival) definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu, miejscowego lub odległego, raka drugiej piersi lub zgonu z powodu raka piersi.

^c Przeżycie bez nawrotów odległych (ang. Distant Recurrence Free Survival) definiuje się jako przeżycie do pierwszego nawrotu odległego lub do zgonu z powodu raka piersi.

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

W analizie dodatkowej dla podzbioru pacjentek z pozytywnym receptorem estrogenowym lub z nieznanym statusem, nieskorygowany współczynnik ryzyka ogólnego przeżycia wynosił 0,83 ($p=0,04250$), wskazywał na znaczące klinicznie i statystycznie 17% zmniejszenie ryzyka zgonu.

Wstępne wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ produktu leczniczego na stan kośćca, wykazały u kobiet leczonych eksemestaniem po wcześniejszym 2-3- letnim stosowaniu tamoksyfenu umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W podstawowym badaniu u pacjentek po 30 miesiącach leczenia eksemestaniem i tamoksyfenem częstość złamań kostnych była większa u pacjentek leczonych eksemestaniem w porównaniu do pacjentek leczonych tamoksyfenem (odpowiednio 4,5% i 3,3%, $p=0,038$).

Wstępne 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, gdzie mediana zmniejszenia grubości błony śluzowej macicy wynosiła 33% u pacjentek leczonych eksemestaniem w porównaniu do nieznacznej zmiany u pacjentek leczonych tamoksyfenem. 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 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 znaczna część podanej dawki. Całkowita dostępność biologiczna u ludzi jest nieznana, chociaż najprawdopodobniej ogranicza ją silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów w jego rezultacie bezwzględna biodostępność biologiczna eksemestanu wynosi jedynie 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 ok. 20 000 l. Kinetyka ma przebieg liniowy, okres półtrwania wynosi 24 godziny. Lek wiąże się z białkami osocza w 90% niezależnie od stężenia. Eksemestan i jego metabolity nie wiążą się z czerwonymi krwinkami. Eksemestan nie kumuluje się w sposób nieprzewidziany po podaniu powtórnej dawki.

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 aldoketoreduktazę, po czym następuje proces sprzęgania. Klirens eksemestanu bez korekty uwzględniającej dostępność biologiczną po podaniu doustnym wynosi 500 l/godz.. Metabolity eksemestanu są nieaktywne lub słabiej hamują działanie aromatazy niż związek macierzysty.

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

Specjalne grupy pacjentów

Wiek

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

Niewydolność nerek

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ogólnoustrojowe działanie eksemestanu jest 2-3 razy większe niż u zdrowych ochotniczek. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu, nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne

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 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 występowania 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon K30
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana (częściowo)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Mikrokrystaliczna celuloza typ 101
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna,
Magnezu stearynian,
Polisorbat 80.

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Al/PVC blister

Wielkości opakowań:

Blistry: 10, 30, 40, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO