

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symex, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 25 mg eksemestanu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.
Okrągłe, dwuwypukłe, 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

Doustnie

Dorośli, również pacjentki w podeszłym wieku

Zalecana dawka eksemestanu to jedna tabletka 25 mg raz na dobę, najlepiej po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie eksemestanem należy prowadzić przez okres 5 lat jako uzupełnienie wcześniejszej terapii tamoksyfenem, 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 ani u dzieci ani u młodzieży.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt Symex jest przeciwwskazany u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku, u kobiet przed menopauzą, jak również u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Eksemestanu nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność LH, FSH oraz stężenie estradiolu w surowicy, aby upewnić się, że pacjentka jest po menopauzie.

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

Eksemestan znacznie zmniejsza stężenie estrogenów, dlatego można spodziewać się u pacjentek zmniejszenia gęstości mineralnej kości oraz zwiększonej częstości złamań (patrz punkt 5.1). Na początku leczenia uzupełniającego eksemestaniem u kobiet z osteoporozą lub z grupy dużego 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, pacjentki należy obserwować w kierunku zmniejszenia gęstości kości i w razie potrzeby wdrożyć leczenie osteoporozy. Pacjentki leczone eksemestaniem należy starannie obserwować.

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 %. Chociaż nie oceniono znaczenia klinicznego powyższej interakcji, wydaje się, iż równoczesne podawanie takich leków jak ryfampicyną, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), produktów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może powodować zmniejszenie skuteczności eksemestanu.

Należy zachować ostrożność stosując 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 osłabić jego działanie farmakologiczne.

4.6. Wpływ na 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.

Laktacja i karmienie piersią

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

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym i w wieku rozrodczym

Lekarz powinien przedyskutować konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji, u pacjentki, która potencjalnie może zajść w ciążę, włączając kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub kobiety, które od niedawna są po menopauzie, do czasu całkowitego upewnienia się, że pacjentka jest 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 oraz zawrotów głowy po zastosowaniu leku. 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

Eksemestan był ogólnie dobrze tolerowany we wszystkich badaniach klinicznych w zazwyczaj stosowanej dawce 25 mg/ dzień, a występujące działania niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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

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

Większość działań niepożądanych można przypisać zmniejszeniu stężenia estrogenów (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 ($<1/10000$) w tym pojedyncze przypadki.

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
<i>Często</i>	Jadłowstręt
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
<i>Bardzo często</i>	Bezsenna
<i>Często</i>	Depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
<i>Bardzo często</i>	Bóle głowy
<i>Często</i>	Zawroty głowy, zespół cieśni kanału nadgarstka
<i>Niezbyt często</i>	Senność
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	
<i>Bardzo często</i>	Uderzenia gorąca
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
<i>Bardzo często</i>	Nudności
<i>Często</i>	Bóle brzucha, wymioty, zaparcia, dyspepsja, biegunka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
<i>Bardzo często</i>	Zwiększona potliwość

<i>Często</i>	Wysypka, łysienie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
<i>Bardzo często</i>	Bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe ^(*)
<i>Często</i>	Osteoporoza, złamania
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Bardzo często</i>	Uczucie nadmiernego zmęczenia
<i>Często</i>	Ból, obrzęki obwodowe
<i>Niezbyt często</i>	Oslabienie

^(*) W tym: bóle stawowe, a rzadziej bóle kończyn, choroba zwyrodnieniowa stawów, bóle kręgosłupa, zapalenie stawów, bóle mięśniowe i sztywność stawów.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi rzadko stwierdzano trombocytopenię i leukopenię. Obserwowano sporadyczne zmniejszenie liczby limfocytów we krwi, szczególnie nasilone u osób z istniejącą uprzednio limfopenią u około 20% pacjentek otrzymujących eksemestan; 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 dróg żółciowych

Obserwowano niewielkie zwiększenie wartości parametrów krwi obejmujących aktywność enzymów wątrobowych, stężenie bilirubiny i aktywność fosfatazy zasadowej.

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

Działania niepożądane i choroby	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksyfen (N = 2279)
Uderzenia gorąca	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Uczucie nadmiernego zmęczenia	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Bóle głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Bezsenna	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Zwiększona potliwość	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Inne ginekologiczne	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Zawroty głowy	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nudności	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporoza	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Krwotok z pochwy	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Inny nowotwór pierwotny	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Wymioty	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Zaburzenia widzenia	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Złamania osteoporotyczne	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Zawał serca	13 (0,6%)	4 (0,2%)

W badaniu wczesnego raka piersi (ang. IES) częstość zmian niedokrwienych serca w ramionach z eksemestanem oraz z tamoksyfenem wynosiła odpowiednio 4,5 % vs. 4,2%. Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie częstości występowania powikłań kardiologicznych włączając w to nadciśnienie tętnicze (9,9% vs. 8,4%), zawał mięśnia sercowego (0,6% vs. 0,2%) i niewydolności serca (1,1% vs. 0,7%).

W badaniu wczesnego raka piersi (ang. IES) terapia eksemestanem była związana z częstszym występowaniem hipercholesterolemii w porównaniu do terapii tamoksyfenem (3,7% vs. 2,1%).

W oddzielnym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą obejmującym kobiety po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z grupy niskiego ryzyka, leczone eksemestanem (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 A1 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 nie jest wyjaśnione.

W badaniu wczesnego raka piersi (ang. IES) zaobserwowano większą częstość występowania wrzodów żołądka w ramieniu z eksemestanem w porównaniu do ramienia z tamoksyfenem (odpowiednio 0,7% i < 0,1%). Większość pacjentów otrzymujących eksemestan, u których stwierdzono wrzód żołądka, przyjmowała niesteroidowe leki przeciwzapalne lub zgłaszała wcześniej przebytą chorobę wrzodową żołądka.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu:

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenia wątroby, w tym cholestatyczne zapalenie wątroby. Ze względu na fakt, iż zgłaszanie działań niepożądanych nie jest obowiązkowe oraz dotyczy populacji o nieznanym rozmiarze, nie jest możliwa dokładna ocena ich częstości oraz związku przyczynowego z zastosowaniem 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 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 leku stosuje się leczenie objawowe. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące i dokładna obserwacja pacjenta z częstym monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: steroidowy inhibitor aromatazy, lek przeciwnowotworowy.

Kod ATC: 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 10-25 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 estrogenowej lub progestagenowej. Po podaniu dużych dawek leku obserwowano niewielką aktywność androgenową, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. W badaniach klinicznych, w których podawano eksemestan wielokrotnie w ciągu doby, nie wykazywał on wykrywalnego wpływu na nadnerczową syntezę kortyzolu lub aldosteronu, mierzoną przed i po teście prowokacji ACTH; świadczy to o wybiórczym działaniu w odniesieniu do innych enzymów uczestniczących w procesie steroidogenezy. W związku z powyższym nie jest konieczna substytucja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. Nawet po małych dawkach produktu obserwowano niezależne od dawki, niewielkie zwiększenie aktywności LH i FSH w surowicy, jednakże 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 wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym w grupie 4724 pacjentek po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów estrogenowych, u których nie stwierdzono objawów choroby po leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem przez okres 2 do 3 lat, podawano w sposób randomizowany eksemestan (w dawce 25 mg na dobę) przez 2 do 3 lat lub tamoksyfen (w dawce 20 lub 30 mg na dobę) tak, aby łączny okres leczenia hormonalnego wynosił 5 lat. 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 leczenia wyłącznie tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w objętym badaniem okresie obserwacji stosowanie eksemestanu zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi o 24 % w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,76; $p=0,00015$). Korzystny wpływ eksemestanu na DFS w porównaniu z tamoksyfenem był widoczny niezależnie od tego, czy i w jakim stopniu zajęte były węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała wcześniej chemioterapię, czy nie.

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

W całkowitej badanej populacji zaobserwowano trend w kierunku poprawy przeżyć całkowitych w ramieniu z eksemestanem (222 zgony) w porównaniu do grupy leczonej tamoksyfenem (262 zgonów), ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,85 (test log-rank : $p=0,07362$) co stanowi 15% redukcję ryzyka zgonu na korzyść eksemestanu. Zaobserwowano wynoszącą 23% statystycznie znamiennej redukcję ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka dla całkowitych przeżyć 0,77; test zgodności Wald chi-kwadrat: $p= 0,0069$) dla eksemestanu w porównaniu z tamoksifenem po uwzględnieniu wcześniej wyszczególnionych czynników prognostycznych (tj. status receptorów estrogenowych, stan zajęcia węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonoterapii i 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 (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 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 dodatkowej analizie wykonanej dla podgrupy pacjentek z dodatnim receptorem estrogenowym lub o nieznanym statusie receptorów estrogenowych, współczynnik ryzyka dla nieskorygowanych całkowitych przeżyć wyniósł 0,83 (test log-rank: $p=0,04250$), co stanowi klinicznie i statystycznie znaczącą redukcję ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ leku na stan kośćca, wykazały u kobiet leczonych eksemestanem po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W podstawowym badaniu u pacjentek po 30 miesiącach leczenia eksemestanem w porównaniu do leczenia tamoksyfenem częstość złamań kostnych nie różniła się statystycznie (wynosiła odpowiednio 4,5% i 3,3%, $p=0,038$).

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ leku na stan błony śluzowej macicy, wskazują na zmniejszenie się jej grubości po 2 latach leczenia o medianę redukcji grubości błony śluzowej wynoszącą 33 % u pacjentek leczonych eksemestanem, w porównaniu z pacjentkami leczonymi tamoksyfenem, u których nie stwierdzono zmian grubości endometrium. U 54% pacjentek leczonych eksemestanem 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 ograniczają silny efekt pierwszego przejścia. U szczurów i psów w jego rezultacie bezwzględna biodostępność biologiczna eksemestanu wynosi jedynie 5%. Lek 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 akumuluje się w organizmie w niespodziewany sposób po wielokrotnym podaniu.

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/h.

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

Jeden procent podanej dawki leku jest wydalanę w moczu 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.

Szczególne populacje

Wiek:

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

Niewydolność nerek:

U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) ogólnoustrojowe działanie eksemestanu było 2 razy większe niż u zdrowych ochotników. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u tych pacjentek.

Niewydolność wątroby:

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

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

rozdrodce. 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:

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 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 od gatunku i występuje po dawce stanowiącej 63-krotność dawki stosowanej w leczeniu ludzi. Żadne z zaobserwowanych działań nie ma znaczenie klinicznego w stosowaniu eksemestanu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Dwutlenek krzemu, koloidalny bezwodny
Krospowidon
Hypromeloza 5cP
Magnezu stearynian
Mannitol
Mikrokrystaliczna celuloza
Polisorbat 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

Brak specjalnych wymagań dotyczących warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe z białego PVC/PVDC aluminium. Wielkości opakowań: 14, 15, 20, 30, 60, 90, 100 i 120 tabletek.

Nie wszystkie opakowania mogą znajdować się w obrocie.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Niewykorzystane odpady należy zniszczyć w odpowiedni sposób, zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1
00-777 Warszawa, Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA 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