

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

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 5,7 mm.

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

Pacjentki dorosłe i 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 do ukończenia 5-letniej skojarzonej, hormonalnej terapii uzupełniającej (tamoksyfen a następnie eksemestan) lub 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 produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletkę należy przyjmować raz na dobę, najlepiej po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety przed menopauzą.

Kobiety w ciąży lub karmiące 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 jest związkiem silnie obniżającym stężenie estrogenów, dlatego też podczas stosowania zaobserwowano u pacjentek zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *Bone Mineral Density*) oraz zwiększenie 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 na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych oraz doświadczenia. U pacjentek z zaawansowaną chorobą należy indywidualnie oznaczać gęstość mineralną kości. Chociaż nie są dostępne pełne dane, które potwierdzałyby wpływ leczenia eksemestaniem na utratę gęstości mineralnej kości, pacjentki leczone eksemestaniem należy uważnie monitorować i wdrożyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy u pacjentek z grupy ryzyka.

Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem aromatazy należy rozważyć przeprowadzenie rutynowego oznaczenia stężenia 25-hydroksycholekalcyferolu (witaminy D₃) ze względu na dużą częstość występowania ciężkiego niedoboru u kobiet z wczesnym rakiem piersi (EBC, ang. *early breast cancer*). U kobiet z niedoborem witaminy D należy stosować suplementację tej witaminy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 CYP3A4 oraz 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 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 ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*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 CYP3A4 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 płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania eksemestanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym stosowanie eksemestanu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eksemestan przenika do mleka ludzkiego. 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 może zająć 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 punkty 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 eksemestanu. Należy poinformować pacjentki, że wystąpienie tego typu objawów może zmniejszyć sprawność fizyczną i (lub) umysłową niezbędną do obsługiwanie maszyn lub prowadzenia pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Eksemestan był ogólnie dobrze tolerowany we wszystkich badaniach klinicznych w zazwyczaj stosowanej dawce 25 mg na dobę, 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 eksemestanem po początkowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem. 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).

Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego eksemestan do obrotu wymieniono poniżej 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
<i>Bardzo często</i>	Leukopenia ^(**)
<i>Często</i>	Trombocytopenia ^(**)
<i>Częstość nieznana</i>	Zmniejszenie liczby limfocytów ^(**)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
<i>Niezbyt często</i>	Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Często</i>	Jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne	
<i>Bardzo często</i>	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	Bóle głowy, zawroty głowy
<i>Często</i>	Zespół cieśni nadgarstka, parestezje
<i>Rzadko</i>	Senność
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Bardzo często</i>	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często</i>	Bóle brzucha, nudności
<i>Często</i>	Wymioty, biegunka, zaparcia, dyspepsja
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Bardzo często</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
<i>Rzadko</i>	Zapalenie wątroby ^(†) , zapalenie wątroby z cholestazą ^(†)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często</i>	Zwiększona potliwość
<i>Często</i>	Wysypka, łysienie, pokrzywka, świąd
<i>Rzadko</i>	Ostra uogólniona osutka krostkowa ^(†)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często</i>	Bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe ^(*)
<i>Często</i>	Osteoporoza, złamania kości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często</i>	Ból, uczucie zmęczenia
<i>Często</i>	Obrzęki obwodowe, 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 i leukopenię. U około 20% pacjentek otrzymujących eksemestan sporadycznie obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów we krwi, szczególnie nasilone u pacjentek 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 obserwowano w badaniach z udziałem pacjentek leczonych we wczesnych stadiach rozwoju raka piersi.

^(†) Częstość oznaczona według reguły 3/X.

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%)
Uczucie nadmiernego zmęczenia	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Bóle głowy	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Bezsennność	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 mięśnia sercowego	13 (0,6%)	4 (0,2%)

W badaniu wczesnego raka piersi (IES) częstość występowania zdarzeń niedokrwiennych serca w grupach leczonych eksemestanem oraz tamoksyfenem wynosiła odpowiednio 4,5% vs. 4,2%. Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, włączając w to nadciśnienie tętnicze (9,9% vs. 8,4%), zawał mięśnia sercowego (0,6% vs. 0,2%) i niewydolność serca (1,1% vs. 0,7%).

W badaniu wczesnego raka piersi (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 ślepą 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, stosowanie eksemestanu było związane ze zmniejszeniem stężenia cholesterolu HDL w osoczu 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 (IES) zaobserwowano większą częstość występowania wrzodów żołądka w grupie leczonej eksemestanem w porównaniu do grupy leczonej 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 była większa odpowiednio o 2000 i 4000 od dawki

zalecanej 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: L02BG06

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 podawany doustnie 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 spodziewane działanie, wynikające prawdopodobnie z pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, kiedy to zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (IES), 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.

52 miesięczny (mediana) okres obserwacji w badaniu 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, ang. *Disease-Free Survival*) 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 poprawę przeżywalności ogólnej w grupie leczonej eksemestaniem (222 zgony) w porównaniu do grupy leczonej tamoksyfenem (262 zgony), 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 tamoksyfenem po uwzględnieniu wcześniej wyszczególnionych czynników prognostycznych (tj. status receptorów estrogenowych, stan węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i bisfosfonianów).

52 miesięczne główne dane na temat skuteczności u wszystkich pacjentek (w populacji z zaplanowanym leczeniem – ITT, ang. *intention to treat*) 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 (DFS, ang. *Disease-Free Survival*) 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 (OS, ang. *Overall Survival*) 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 znamiennej redukcję ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania IES, w której oceniano wpływ leku na stan kości, 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 częstość złamań kostnych związanych z zastosowaną terapią była większa u pacjentek leczonych eksemestaniem w porównaniu do grupy przyjmującej tamoksyfen (wynosiła odpowiednio 4,5% i 3,3%, $p=0,038$).

Wyniki uzyskane w podgrupie badania IES, 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 tamoksifenem, 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.

87 miesięczny (mediana) okres obserwacji w badaniu IES

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 87 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 okresie obserwacji stosowanie eksemestanu 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 lub nie wcześniej chemioterapię lub terapię hormonalną. Nie wykazano statystycznego znaczenia tego działania w kilku podgrupach biorących udział w badaniu z uwagi na małą liczebność próby. Wyniki te pokazują tendencję do korzystniejszego działania eksemestanu u pacjentek z więcej niż 9 zajętymi węzłami chłonnymi lub po wcześniej przebytej chemioterapii w schemacie CMF. U pacjentek, u których stopień zajęcia węzłów chłonnych jest nieznany lub nie wiadomo też czy przechodziły chemioterapię lub terapię hormonalną, obserwowano statystycznie nieistotną tendencję do korzystniejszego działania tamoksyfenu.

Ponadto eksemestan również znacząco wydłużał przeżycie bez raka piersi (ang. *Breast Cancer Free Survival*) (współczynnik ryzyka: 0,82, $p=0,00263$) oraz przeżycie bez nawrotów odległych (ang. *Distant Recurrence Free Survival*) (współczynnik ryzyka: 0,85, $p=0,02425$).

Eksemestan zmniejszał również ryzyko raka drugiej piersi, jednakże działanie to było statystycznie nieistotne w czasie okresu obserwacji podczas tego badania (współczynnik ryzyka: 0,74, $p=0,12983$). W całkowitej populacji badania, zaobserwowano trend w kierunku poprawy przeżycia całkowitego w grupie leczonej eksemestanem (373 zgony) w porównaniu do tamoksyfenu (420 zgonów) ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,89 (test logarytmiczny rank: $p=0,08972$), co stanowi zmniejszenie ryzyka zgonu o 11% na korzyść eksemestanu. Zaobserwowano również statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o 18% (współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia: 0,82; test Walda chi-kwadrat: $p=0,0082$) dla eksemestanu w porównaniu do tamoksyfenu, po uwzględnieniu czynników prognostycznych (tj. status receptorów estrogenowych, stan węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej oraz stosowanie bisfosfonianów).

W dodatkowej analizie dotyczącej podgrupy pacjentek z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów estrogenowych, nieskorygowany współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia wynosił 0,86 (test logarytmiczny rank: $p=0,04262$), co stanowiło klinicznie i statystycznie znaczące zmniejszenie 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 do 3 lat, po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD) podczas leczenia (średnia zmiana BMD w % w porównaniu do wartości wyjściowych w 36 miesiącu: -3,37 [kręgosłup], -2,96 [biodra] dla eksemestanu oraz -1,29 [kręgosłup], -2,02 [biodra] dla tamoksyfenu). Jednakże pod koniec 24 miesiąca okresu obserwacji po zakończeniu leczenia zauważono minimalne różnice w BMD w stosunku do wartości początkowych dla obu grup, grupa leczona tamoksyfenem wykazywała nieznacznie większe zmniejszenie BMD we wszystkich miejscach (średnia zmiana BMD w % w odniesieniu do wartości wyjściowych w 24 miesiącu okresu obserwacji po zakończeniu leczenia: -

2,17 [kręgosłup], -3,06 [biodra] dla eksemestanu oraz -3,44 [kręgosłup], -4,15 [biodra] dla tamoksyfenu).

Liczba zgłoszonych złamań w czasie leczenia i podczas okresu obserwacji była znacząco wyższa w grupie pacjentek leczonych eksemestanem niż tamoksyfenem (169 [7,3%] vs 122 [5,2%]; $p=0,004$), jednakże nie zauważono żadnej różnicy w liczbie złamań zgłaszanych jako osteoporotyczne.

119 miesięczny końcowy okres obserwacji w badaniu IES

Po około 30 miesięcznym (mediana) okresie leczenia i około 119 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, ang. *Disease-Free Survival*) w porównaniu do leczenia wyłącznie tamoksyfenem. Analiza wykazała, że w okresie obserwacji stosowanie eksemestanu znacząco zmniejszało ryzyko nawrotu raka piersi (o 14%) w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,86; $p=0,00393$). 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.

Eksemestan również znacząco wydłużał przeżycie bez raka piersi (ang. *Breast Cancer Free Survival*) (współczynnik ryzyka: 0,83, $p<0,00152$) oraz przeżycie bez nawrotów odległych (ang. *Distant Recurrence Free Survival*) (współczynnik ryzyka: 0,86, $p=0,02213$). Eksemestan zmniejszał również ryzyko raka drugiej piersi, jednakże działanie to było statystycznie nieistotne (współczynnik ryzyka: 0,75, $p=0,10707$).

W całkowitej populacji badania, całkowite przeżycie nie różniło się statystycznie pomiędzy dwoma grupami z 467 zgonami (19,9%) w grupie leczonej eksemestanem i 510 zgonami (21,5%) w grupie leczonej tamoksyfenem (współczynnik ryzyka: 0,91, $p=0,15737$, nieskorygowany dla wielokrotnego badania). W podgrupie pacjentek z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów estrogenowych, nieskorygowany współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia wynosił 0,89 (test logarytmiczny rank: $p=0,07881$), dla eksemestanu w odniesieniu do tamoksyfenu.

W całkowitej populacji badania, zaobserwowano statystycznie znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu o 14% (współczynnik ryzyka dla całkowitego przeżycia: 0,86; test Walda chi-kwadrat: $p=0,0257$) dla eksemestanu w porównaniu do tamoksyfenu po uwzględnieniu czynników prognostycznych (tj. status receptorów estrogenowych, stan węzłów chłonnych, wcześniejsza chemioterapia, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej oraz stosowanie bisfosfonianów).

U pacjentek leczonych eksemestanem zaobserwowano mniejszą częstość występowania innych pierwotnych nowotworów złośliwych (innych niż rak piersi) w porównaniu z pacjentkami leczonymi wyłącznie tamoksyfenem (9,9% w porównaniu z 12,4%).

W badaniu głównym, w którym mediana obserwacji wszystkich uczestniczek wynosiła 119 miesięcy (0 - 163,94), a mediana czasu trwania leczenia eksemestanem wynosiła 30 miesięcy (0 - 40,41), częstość występowania złamań kości odnotowano u 169 (7,3%) pacjentek w grupie leczonej eksemestanem w porównaniu ze 122 (5,2%) pacjentkami w grupie leczonej tamoksyfenem ($p=0,004$).

Wyniki skuteczności w badaniu wczesnego raka piersi (ang. IES) u kobiet po menopauzie w populacji z zaplanowanym leczeniem (ITT)				
	Liczba przypadków		Współczynnik ryzyka	
	Eksemestan	Tamoksyfen	Współczynnik ryzyka	Poziom istotności
30-miesięczna mediana leczenia i 34,5-miesięczna mediana obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Przeżycie bez raka piersi ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001

Rak drugiej piersi	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Ogólne przeżycie ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
30-miesięczna mediana leczenia i 52-miesięczna mediana obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Przeżycie bez raka piersi ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Rak drugiej piersi	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Ogólne przeżycie ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
30-miesięczna mediana leczenia i 87-miesięczna mediana obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Przeżycie bez raka piersi ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Rak drugiej piersi	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Ogólne przeżycie ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
30-miesięczna mediana leczenia i 119-miesięczna mediana obserwacji				
Przeżycie bez objawów choroby ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Przeżycie bez raka piersi ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Rak drugiej piersi	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Przeżycie bez nawrotów odległych ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Ogólne przeżycie ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = przedział ufności, IES = badanie wczesnego raka piersi, ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia

^a Przeżycie bez objawów choroby (DFS, ang. *Disease-Free Survival*) 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 (OS, ang. *Overall Survival*) definiuje się jako przeżycie do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.

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 (TTP, ang. *Time to Progression*) i czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *Time to Treatment Failure*), 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. W rezultacie u szczurów i psów 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 kumuluje się w organizmie w niespodziewany sposób po wielokrotnym podaniu.

Metabolizm i eliminacja

Eksemestan jest metabolizowany przez utlenienie grupy metylenowej w pozycji 6 w wyniku działania izoenzymu CYP3A4 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 grupy pacjentek

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 oraz dotyczą wpływu na narządy rozrodcze i narządy 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 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 na 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. na 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. na dobę) zaobserwowano też u samców myszy zwiększoną częstość gruczolaka nerki. Uważa się, że ta zmiana jest zależna od płci oraz gatunku i występuje po dawce stanowiącej 63-krotność dawki stosowanej w leczeniu ludzi. Żadne z zaobserwowanych działań nie ma znaczenia klinicznego w stosowaniu eksemestanu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Polisorbat 80
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający 10, 15, 20, 30, 90, 100, 105 lub 120 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa
tel.: +48 22 822 93 06
e-mail: biuro@farmakinternational.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28558

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.08.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.04.2025