

2010-09-10
[Signature]

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aromasin, 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.
Okrągłe, dwuwypukłe, białawe tabletki powlekane oznaczone po jednej stronie numerem „7663”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Aromasin 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.

Produkt Aromasin 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 produktu Aromasin u pacjentek, u których nie wykryto receptorów estrogenowych w komórkach guza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, również pacjentki w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Zalecana dawka produktu Aromasin to jedna tabletki 25 mg raz na dobę, najlepiej po posiłku.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi leczenie produktem Aromasin należy prowadzić przez okres 2 do 3 lat jako uzupełnienie wcześniejszej terapii tamoksyfenem, tak by łączny czas leczenia uzupełniającego wyniósł 5 lat, bądź też zakończyć je wcześniej, jeżeli dojdzie do nawrotu guza.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi leczenie produktem Aromasin 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

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Aromasin jest przeciwwskazany u pacjentek ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników, u kobiet przed menopauzą, jak również u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Aromasin nie należy podawać kobietom przed menopauzą. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenia LH, FSH oraz estradiolu w surowicy, aby upewnić się, że pacjentka jest w okresie postmenopauzalnym.

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

Produkt Aromasin zawiera sacharozę. Nie należy go więc podawać pacjentkom z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Produkt Aromasin zawiera metylohydroksybenzoesan, który może powodować reakcje alergiczne (prawdopodobnie opóźnione).

Aromasin jest produktem znacznie obniżającym stężenie estrogenów. Po zastosowaniu produktu obserwowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości oraz zwiększoną częstość złamań kości (patrz punkt 5.1). Na początku leczenia uzupełniającego produktem Aromasin 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 produktem Aromasin na utratę gęstości mineralnej kości, pacjentki należy obserwować w kierunku zmniejszenia gęstości kości i w grupie podwyższonego ryzyka wdrożyć leczenie osteoporozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 ryfampicyna, leki przeciwdrgawkowe (np. fenytoina i karbamazepina), produktów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) o stwierdzonym działaniu indukującym izoenzym CYP3A4, może powodować zmniejszenie skuteczności produktu Aromasin.

Należy zachować ostrożność stosując produkt Aromasin równocześnie z lekami, które są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP 3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny. Nie ma doświadczenia klinicznego z jednoczesnym stosowaniem produktu Aromasin i innych leków przeciwnowotworowych.

Produktu Aromasin nie należy stosować jednocześnie z lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ mogą osłabić jego działanie farmakologiczne.

4.6 Cięża i laktacja

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Aromasin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ produktu Aromasin na zdolność do rozrodu (patrz punkt 5.3). W związku z tym stosowanie produktu Aromasin jest przeciwwskazane u kobiet ciężarnych. Nie wiadomo, czy eksemestan przenika do mleka kobiecego. Produktu Aromasin nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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 produkt Aromasin w standardowej dawce dziennej wynoszącej 25 mg, produkt Aromasin 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 produktem Aromasin 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%.

Z kolei u chorych z zaawansowanym rakiem piersi 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 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.

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

Niezbyt często: senność

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często: uderzenia gorąca

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: nudności

Często: bóle 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: bóle stawów i bóle mięśniowo-szkieletowe (*)

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

Często: osteoporoza, złamania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: uczucie nadmiernego zmęczenia

Często: ból, obrzęki obwodowe

Niezbyt często: osłabienie

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi rzadko stwierdzano trombocytopenię i leukopenię.

U około 20% pacjentek otrzymujących produkt Aromasin obserwowano sporadyczne zmniejszenie liczby limfocytów we krwi, szczególnie nasilone u osób z limfopenią występującą przed leczeniem. Średnia liczba limfocytów u tych pacjentek nie zmieniała się jednak znacząco w czasie i nie odnotowano też zwiększenia częstości współwystępujących zakażeń wirusowych.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, 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 (12,9%)	204 (9,0%)
Zwiększona potliwość	270 (12,0%)	242 (10,6%)
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%)
Inne ginekologiczne	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Inny nowotwór pierwotny	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Wymioty	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Zaburzenia widzenia	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Złamania osteoporotyczne	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Zawał serca	13 (0,6%)	4 (0,2%)

W badaniu IES częstość występowania zmian niedokrwienych serca w ramieniu z eksemestanem i tamoksyfenem wyniosła odpowiednio 4,5% i 4,2%. Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie częstości występowania powikłań kardiologicznych dla eksemestanu w porównaniu z tamoksyfenem takich jak nadciśnienie tętnicze (odpowiednio 9,9% i 8,4%), zawał mięśnia sercowego (odpowiednio 0,6% i 0,2%) i niewydolność 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 w wieku po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi o niskim ryzyku, 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 IES zaobserwowano wyższą 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 jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne lub zgłaszała wcześniej przebytą chorobę wrzodową żołądka.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu Aromasin do obrotu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, raportowano rzadkie przypadki zapalenia wątroby, włącznie z cholestatycznym zapaleniem wątroby.

Ze względu na to, że zgłaszanie działań niepożądanych nie jest obowiązkowe oraz dotyczy populacji o nieznanym rozmiarze, nie jest możliwa dokładna ocena ich częstości oraz związku przyczynowego z zastosowaniem produktu Aromasin.

4.9 Przedawkowanie

Przeprowadzono badania kliniczne produktu Aromasin 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 produktu Aromasin, 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 produktu 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 G05

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 produkt Aromasin 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 estrogennej lub progestagenowej. Po podaniu dużych dawek produktu obserwowano niewielką aktywność androgeną, związaną prawdopodobnie z działaniem 17-hydro-pochodnej eksemestanu. W badaniach klinicznych, w których podawano produkt Aromasin 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 stężeń LH i FSH w surowicy. Dla produktów tej grupy farmakologicznej jest to jednak spodziewane działanie, wynikające prawdopodobnie z pętli sprzężenia zwrotnego na poziomie przysadki, kiedy to zmniejszenie stężenia estrogenów stymuluje wydzielanie gonadotropin, również u kobiet po menopauzie.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi

W wielośrodkowym 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 Aromasin (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 produktem Aromasin 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 produktu Aromasin 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 tego, czy i w jakim stopniu zajęte były węzły chłonne oraz czy pacjentka otrzymywała wcześniej chemioterapię, czy nie.

Produkt Aromasin 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 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. 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 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 znamiennej redukcję ryzyka zgonu o 17%.

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ produktu na stan kośćca, wykazały u kobiet leczonych produktem Aromasin po wcześniejszym 2-3 letnim stosowaniu tamoksyfenu umiarkowane zmniejszenie gęstości mineralnej kości. W podstawowym badaniu u pacjentek leczonych produktem Aromasin częstość występowania złamań kostnych, oceniana w trakcie leczenia trwającego 30 miesięcy była wyższa w porównaniu do grupy leczonej tamoksyfenem (wynosiła odpowiednio 4,5% i 3,3%, p=0,038).

Wyniki uzyskane w podgrupie badania, w której oceniano wpływ produktu na stan błony śluzowej macicy, wskazują na zmniejszenie się jej grubości po 2 latach leczenia produktem Aromasin (mediana

redukcji grubości 33%) w porównaniu z pacjentkami leczonymi tamoksyfenem. u których nie stwierdzono zmian grubości endometrium. U 54% pacjentek leczonych produktem Aromasin 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 produkt Aromasin 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 produktu 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. Produkt wiąże się z białkami osocza w 90% niezależnie od stężenia. Eksemestan i jego metabolity nie wiążą się z czerwonymi krwinkami.

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.

1% podanej dawki produktu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. W ciągu tygodnia po podaniu, równe ilości eksemestanu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C (40%) zostały usunięte z organizmu z moczem i kałem.

Wybrane grupy populacji

Wiek: nie zaobserwowano istotnej zależności między ekspozycją ogólnoustrojową na produkt Aromasin a wiekiem pacjentek.

Niewydolność nerek: u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤30 ml/min) ogólnoustrojowe działanie produktu Aromasin 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 produktu Aromasin jest 2-3 razy większe niż u zdrowych ochotniczek. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa eksemestanu nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u tych pacjentek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksykologiczne: wyniki przeprowadzonych na szczurach i psach badań toksykologicznych dawek wielokrotnych przypisywane są głównie działaniu farmakologicznemu eksemestanu i dotyczą wpływu na narządy rozrodcze. 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: produkt Aromasin działał embriotoksycznie u szczurów i królików podany w dawce odpowiadającej 25 mg/dobę stosowanym u ludzi. Brak dowodów na działanie teratogenne produktu Aromasin.

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 m.c./dobę). Uważa się, że było to związane z indukcją wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Działanie takie obserwowano u myszy, ale nie w badaniach klinicznych. Po zastosowaniu dużych dawek (450mg/kg m.c./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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka: mannitol, hypromeloza, polisorbat 80, krospowidon, koloidalny krzemu dwutlenek uwodniony, celuloza mikrokrystaliczna, sodowy glikolan skrobi, magnezu stearynian.

Otoczka: hypromeloza, simetikon emulsja, makrogol 6 000, magnezu węglan uwodniony, tytanu dwutlenek, metylu para-hydroksybenzoesan (E218), alkohol poliwinylowy, sacharoza, estry cetylowe wosku, talk, wosk Carnauba.

Atrament: alkohol etylowy, szelak, żelaza tlenki czarne (E172), tytanu tlenki (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

15, 20, 30, 90, 100 i 120 tabletek w blistrach (Aluminium – PVDC/PVC-PVDC), w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8262

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

24.08.2000r./21.07.2005r./8.09.2006r./03.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -10- 18

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15