

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЕкземеВіста**

**(ExemeVista)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* exemestane;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить екземестану 25 мг;

*допоміжні речовини:* манітол (Е 421), гіпромелоза, кросповідон, полісорбат 80, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію карбоксиметилцелюлоза (Е 466), мальтодекстрин, глюкози моногідрат, титану діоксид (Е 171), стеаринова кислота (Е 570), заліза оксид жовтий (Е 172), вода очищена.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовті двоопуклі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «E9MT» з одного боку і «25» - з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ароматази. Код АТХ L02B G06.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії*

Екземестан є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібним за своєю структурою до природної речовини андростендіон. У жінок у період постменопаузи естрогени продукуються переважно шляхом перетворення андрогенів на естрогени під впливом ферменту ароматази у периферичних тканинах. Блокування утворення естрогенів шляхом інгібування ароматази є ефективним і селективним методом лікування гормонозалежного раку молочної залози у жінок у період постменопаузи. У жінок у період постменопаузи екземестан суттєво знижує концентрацію естрогенів у сироватці крові, починаючи з дози 5 мг. Максимальне зниження (> 90 %) досягається при застосуванні дози 10-25 мг. У пацієнок у період постменопаузи з діагнозом рак молочної залози, які отримували 25 мг екземестану щоденно, загальний рівень

ароматази знижувався на 98 %.

Екземестан не має прогестогенної та естрогенної активності. Незначна андрогенна активність, імовірно пов'язана з 17-гідродеривативом, спостерігалася головним чином при застосуванні екземестану у високих дозах. Під час досліджень тривалого щоденного застосування екземестан не впливав на біосинтез таких гормонів як кортизол або альдостерон, рівень яких змінювався перед або після тесту АСТН; цим була продемонстрована селективність щодо інших ферментів, які беруть участь у гормональному обміні. У зв'язку з цим немає необхідності в замісній терапії глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами.

Незначне підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у сироватці крові спостерігається навіть при низьких дозах. Цей ефект є очікуваним для препаратів цієї фармакологічної групи; імовірно, він розвивається за принципом зворотного зв'язку на рівні гіпофіза: зниження концентрації естрогенів стимулює секрецію гіпофізом гонадотропінів (також і в жінок у період постменопаузи).  
Клінічна ефективність та безпека.

#### Ад'ювантна терапія раку молочної залози ранніх стадій.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (IES - Міжгрупове дослідження екземестану), яке проводили з участю 4724 жінок у період постменопаузи з первинним раком молочної залози з позитивною пробою на естрогенові рецептори або первинним раком молочної залози з невизначеною пробою на естрогенові рецептори, пацієнти, у яких не спостерігалася виникнення рецидиву після ад'ювантної терапії тамоксифеном протягом 2-3 років, були рандомізовані для застосування екземестану (25 мг на добу) або тамоксифену (20 мг або 30 мг на добу) протягом 3-2 років для проходження повного курсу гормональної терапії тривалістю 5 років.

#### *Подальше спостереження з медіаною 52 місяці у Міжгруповому дослідженні екземестану.*

Результати спостережень з медіаною тривалості лікування приблизно 30 місяців та медіаною тривалості подальшого спостереження приблизно 52 місяці продемонстрували, що подальше лікування екземестаном після 2-3 років ад'ювантної терапії тамоксифеном асоціювалося з клінічно та статистично значущим покращенням показника виживаності без ознак захворювання (DFS) порівняно з продовженням лікування тамоксифеном. Результати показали, що протягом спостережуваного періоду дослідження екземестан знижував ризик рецидиву раку молочної залози на 24 % порівняно з тамоксифеном (співвідношення ризиків - 0,76;  $p = 0,00015$ ). Більш позитивний ефект застосування екземестану порівняно з тамоксифеном відповідно до показника виживаності без ознак захворювання був очевидним, незалежно від статусу лімфатичних вузлів або попереднього проходження курсу хіміотерапії.

Застосування екземестану також значно знижувало ризик розвитку контралатерального раку молочної залози (співвідношення ризиків - 0,57;  $p = 0,04158$ ).

У загальній популяції дослідження тенденція до покращення загальної виживаності спостерігалася при застосуванні екземестану (222 летальних наслідки) порівняно з тамоксифеном (262 летальних наслідки) зі співвідношенням ризиків 0,85 (логарифмічний ранговий критерій:  $p = 0,07362$ ), що становило зниження ризику летального наслідку на 15% на користь екземестану. Статистично значуще зниження ризику летального наслідку на 23 % (співвідношення ризиків для загальної виживаності - 0,77; тест хі-квадрат (тест Вальда):  $p =$

0,0069) спостерігалось при застосуванні екземестану порівняно з тамоксифеном при коригуванні попередньо заданих прогностичних факторів (тобто проби на естрогенові рецептори, статусу лімфатичних вузлів, попереднього проходження курсу хіміотерапії, застосування гормонозамісної терапії та бісфосфонатів).

*Основні результати оцінки ефективності у всіх пацієнтів (популяція пацієнтів, сформована відповідно до призначеного лікування) та у пацієнтів із раком з позитивною пробою на естрогенові рецептори через 52 місяці*

| Кінцева точка<br>Популяція                             | Екземестан<br>Явища/N (%) | Тамоксифен<br>Явища/N (%) | Відношення<br>ризиків<br>(95 % ДІ) | p-значення* |
|--|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------|
| <b>Вживаність без ознак захворювання<sup>a</sup></b>   |                           |                           |                                    |             |
| Усі пацієнти   | 354/2352 (15,1 %)         | 453/2372<br>(19,1 %)      | 0,76 (0,67-0,88)                   | 0,00015     |
| EP пацієнти  | 289/2023 (14,3 %)         | 370/2021<br>(18,3 %)      | 0,75 (0,65-0,88)                   | 0,00030     |
| <b>Контралатеральний рак молочної залози</b>           |                           |                           |                                    |             |
| Усі пацієнти   | 20/2352 (0,9 %)           | 35/2372 (1,5 %)           | 0,57 (0,33-0,99)                   | 0,04158     |
| EP пацієнти  | 18/2023 (0,9 %)           | 33/2021 (1,6 %)           | 0,54 (0,30-0,95)                   | 0,03048     |
| <b>Вживаність без раку молочної залози<sup>b</sup></b> |                           |                           |                                    |             |
| Усі пацієнти   | 289/2352 (12,3 %)         | 373/2372<br>(15,7 %)      | 0,76 (0,65-0,89)                   | 0,00041     |
| EP пацієнти  | 232/2023 (11,5 %)         | 305/2021<br>(15,1 %)      | 0,73 (0,62-0,87)                   | 0,00038     |
| <b>Вживаність без системних рецидивів<sup>b</sup></b>  |                           |                           |                                    |             |
| Усі пацієнти   | 248/2352 (10,5 %)         | 297/2372<br>(12,5 %)      | 0,83 (0,70-0,98)                   | 0,02621     |
| EP пацієнти  | 194/2023 (9,6 %)          | 242/2021<br>(12,0 %)      | 0,78 (0,65-0,95)                   | 0,01123     |
| <b>Загальна вживаність<sup>c</sup></b>                 |                           |                           |                                    |             |
| Усі пацієнти   | 222/2352 (9,4 %)          | 262/2372<br>(11,0 %)      | 0,85 (0,71-1,02)                   | 0,07362     |
| EP пацієнти  | 178/2023 (8,8 %)          | 211/2021<br>(10,4 %)      | 0,84 (0,68-1,02)                   | 0,07569     |

\*Логарифмічний ранговий критерій; EP пацієнти пацієнти з позитивною пробою на естрогенові рецептори.

<sup>a</sup> Вживаність без ознак захворювання визначається як перший випадок місцевого або системного рецидиву, контралатерального раку молочної залози або летального наслідку будь-якої причинної зумовленості.

<sup>b</sup> Вживаність без раку молочної залози визначається як перший випадок місцевого або системного рецидиву, контралатерального раку молочної залози або летального наслідку від раку молочної залози.

<sup>b</sup> Вживаність без системних рецидивів визначається як перший випадок системного рецидиву або летального наслідку від раку молочної залози.

<sup>c</sup> Загальна вживаність визначається як настання летального наслідку з будь-якої причини.

За результатами додаткового аналізу підгрупи пацієнтів з позитивною або невизначеною пробою на естрогенові рецептори нескориговане співвідношення ризиків для загальної виживаності становило 0,83 (логарифмічний ранговий критерій:  $p = 0,04250$ ), що є клінічно і статистично значущим зменшенням ризику летального наслідку на 17 %. Результати додаткового дослідження з вивчення стану кісткової тканини у рамках Міжгрупового дослідження екземестану показали, що у жінок, які застосовували екземестан після 2-3 років лікування тамоксифеном, спостерігалось помірне зниження мінеральної щільності кісток (МЩК). У загальному дослідженні частота переломів, що сталися після початку лікування, яка оцінювалася протягом періоду лікування тривалістю 30 місяців, була вищою у пацієнтів, які застосовували екземестан, порівняно з тамоксифеном (4,5 % та 3,3 % відповідно,  $p = 0,038$ ).

Результати, отримані у додатковому дослідженні з вивчення стану ендометрія у рамках Міжгрупового дослідження екземестану, свідчать, що після 2 років лікування спостерігалось зменшення товщини ендометрія з медіаною 33 % у пацієнтів, які застосовували екземестан, порівняно з відсутністю помітної зміни у пацієнтів, які застосовували тамоксифен. Потовщення ендометрія, зареєстроване на початку застосування екземестану, повернулося до норми ( $< 5$  мм) у 54 % пацієнтів, які застосовували екземестан.

*Подальше спостереження з медіаною 87 місяців у Міжгруповому дослідженні екземестану.*

Результати спостережень з медіаною тривалості лікування приблизно 30 місяців та медіаною тривалості подальшого спостереження приблизно 87 місяців продемонстрували, що подальше лікування екземестаном після 2-3 років ад'ювантної терапії тамоксифеном асоціювалося із клінічно та статистично значущим покращенням показника виживаності без ознак захворювання порівняно з продовженням лікування тамоксифеном. Результати показали, що протягом спостережуваного періоду дослідження екземестан значно знижував ризик рецидиву раку молочної залози - на 16 % порівняно з тамоксифеном (співвідношення ризиків 0,84;  $p = 0,002$ ).

Загалом більша користь від застосування екземестану порівняно з тамоксифеном відповідно до показника виживаності без ознак захворювання була очевидною незалежно від статусу лімфатичних вузлів або попереднього проходження курсу хіміотерапії або гормональної терапії. Статистична значущість не була виявлена в декількох підгрупах з маленькою вибіркою. Вони продемонстрували тенденцію на користь екземестану у пацієнтів з більш ніж 9 позитивними вузлами або попереднім проходженням курсу хіміотерапії за схемою CMF (циклофосфан метотрексат 5-фторурацил). У пацієнтів з невідомим статусом вузлів, іншим попереднім курсом хіміотерапії, а також невідомим/відсутнім статусом попередньої гормональної терапії спостерігалася статистично незначуща тенденція на користь тамоксифену.

Крім того, екземестан також значно подовжував виживаність без раку молочної залози (співвідношення ризиків - 0,82;  $p = 0,00263$ ) та виживаність без системних рецидивів (співвідношення ризиків - 0,85;  $p = 0,02425$ ).

Екземестан також знижував ризик контралатерального раку молочної залози, хоча ефект вже не був статистично значущим під час цього періоду спостереження у дослідженні (співвідношення ризиків - 0,74;  $p = 0,12983$ ). У загальній популяції дослідження тенденція до покращення загальної виживаності спостерігалася при застосуванні екземестану (373 летальні наслідки) порівняно з тамоксифеном (420 летальних наслідків) зі співвідношенням ризиків - 0,89 (логарифмічний ранговий критерій:  $p = 0,08972$ ), що становило зниження ризику летального наслідку на 11 % на користь екземестану. При коригуванні попередньо заданих прогностичних факторів (тобто проби на естрогенові рецептори, статусу лімфатичних вузлів,

попереднього проходження курсу хіміотерапії, застосування гормонозамісної терапії та бісфосфонатів) статистично значуще зниження ризику летального наслідку на 18 % (співвідношення ризиків для загальної виживаності – 0,82; тест хі-квадрат (тест Вальда):  $p = 0,0082$ ) спостерігалось при застосуванні екземестану порівняно з тамоксифеном у загальній популяції дослідження. За результатами додаткового аналізу підгрупи пацієнтів з позитивною або невизначеною пробою на естрогенові рецептори нескориговане співвідношення ризиків для загальної виживаності становило 0,86 (логарифмічний ранговий критерій:  $p = 0,04262$ ), що є клінічно і статистично значущим зменшенням ризику летального наслідку на 14 %.

Результати, отримані у додатковому дослідженні з вивчення стану кісткової тканини, свідчать, що застосування екземестану протягом 2–3 років після застосування тамоксифену протягом 3–2 років призвело до збільшення втрати кісткової маси під час цього лікування (середній % зміни МЩК порівняно з початковим рівнем через 36 місяців: -3,37 (хребет), -2,96 (стегно повністю) при застосуванні екземестану та -1,29 (хребет), -2,02 (стегно повністю) при застосуванні тамоксифену). Проте під кінець періоду після лікування тривалістю 24 місяці зміна значення МЩК порівняно з початковим рівнем в обох групах лікування була мінімальною, кінцеве зменшення значення МЩК у групі тамоксифену було трохи більшим для всіх ділянок (середній % зміни МЩК через 24 місяці порівняно зі значенням на початковому рівні: -2,17 (хребет), -3,06 (стегно повністю) при застосуванні екземестану та -3,44 (хребет), -4,15 (стегно повністю) при застосуванні тамоксифену).

Кількість усіх переломів, зареєстрованих протягом періодів лікування та подальшого спостереження, була значно більшою у групі лікування екземестаном порівняно з групою лікування тамоксифеном (169 (7,3 %) порівняно з 122 (5,2 %);  $p = 0,004$ ), але не було виявлено відмінності у кількості переломів, зареєстрованих як наслідок остеопорозу. Лікування поширеного раку молочної залози.

У рандомізованому порівняльному контрольованому клінічному дослідженні застосування екземестану в добовій дозі 25 мг продемонстровано статистично значуще збільшення періоду виживаності, часу до прогресування захворювання, часу до констатації відсутності ефекту лікування порівняно зі стандартним гормональним лікуванням зі застосуванням мегестролу ацетату в жінок з поширеним раком молочної залози в період постменопаузи, який прогресував після або під час лікування тамоксифеном як ад'ювантної терапії або як терапії першої лінії поширеного раку. *Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Після перорального прийому екземестан швидко абсорбується. Доза, що поглинається зі шлунково-кишкового тракту, висока. Абсолютної біологічної доступності не встановлено, хоча розповсюдження повинно бути обмежено ефектом першого проходження. При одноразовому прийомі дози 25 мг середній рівень у плазмі крові досягає максимуму через 2 години і становить 18 нг/мл. Одночасне застосування екземестану з їжею підвищує його біодоступність на 40 %.

*Розподіл.* Об'єм розподілу екземестану без корекції на пероральну біодоступність становить приблизно 20 000 л. Фармакокінетика екземестану є лінійною, кінцевий період напіввиведення екземестану становить 24 години. Зв'язування з білками плазми крові становить 90 % і не залежить від концентрації. Екземестан і його метаболіти не зв'язуються з еритроцитами. Екземестан не акумулюється непередбачувальним шляхом після застосування повторних доз.

*Метаболізм та екскреція.* Екземестан метаболізується шляхом окиснення метиленової групи (6) за допомогою ізофермента CYP3A4 та/або шляхом відновлення 17-кетогрупи за допомогою альдокеторедуктази з подальшою кон'югацією. Кліренс екземестану становить приблизно 500 л/год без корекції на пероральну біодоступність. Щодо інгібування ароматази ці метаболіти або неактивні, або менш активні, ніж вихідна сполука. Кількість екземестану, що

виділяється зі сечею у незміненому вигляді, становить 1 % дози. Однакова кількість екземестану (40 %), міченого ізотопом  $^{14}\text{C}$ , виділялася зі сечею та калом протягом тижня.

*Спеціальні групи.*

**Вік.**

Суттєвої кореляції між системною експозицією екземестану і віком пацієнок не спостерігалось.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок.*

У пацієнтів з ураженням нирок важкого ступеня ( $\text{CL}_{\text{cr}} < 30$  мл/хв) рівень системної експозиції екземестану був вдвічі вищий порівняно зі здоровими добровольцями. Беручи до уваги профіль безпечності екземестану, коригування дози не потрібне. *Пацієнти з порушеннями функції печінки.*

У пацієнтів з ураженням печінки середнього або важкого ступеня рівень експозиції екземестану у 2-3 рази вищий порівняно зі здоровими добровольцями. Беручи до уваги профіль безпечності екземестану, коригування дози не потрібне.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном.

Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природним чи індукованим постменопаузним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії антиестрогенами. Не була продемонстрована ефективність у пацієнок з негативною пробою на естрогенові рецептори.

### ***Протипоказання.***

Лікарський засіб ЕкземеВіста протипоказаний пацієнткам із гіперчутливістю до екземестану або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Препарат також протипоказаний жінкам у передменопаузальному періоді, жінкам у період вагітності або годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Результати досліджень *in vitro* показали, що лікарський засіб ЕкземеВіста метаболізується під впливом цитохрому  $\text{P}_{450}$  3A4 (CYP3A4) та альдокеторедуктаз і не блокує жодного з основних CYP-ізоферментів. Під час клінічного фармакокінетичного дослідження було встановлено, що специфічне інгібування CYP3A4 кетоконазолом не впливає на фармакокінетику екземестану.

У дослідженні взаємодії з рифампіцином, потужним індуктором CYP450, у добовій дозі 600 мг

та одноразовій дозі екземестану, що становить 25 мг, значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) екземестану зменшилося на 54 %, а значення максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) – на 41 %. Оскільки клінічна значущість даної взаємодії не вивчена, одночасне застосування таких лікарських засобів як рифампіцин, протисудомні засоби (наприклад, фенітоїн та карбамазепін) та фітопрепаратів, що містять звіробій звичайний, які, як відомо, індукують CYP3A4, можуть знижувати ефективність лікарського засобу ЕкземеВіста.

Лікарський засіб ЕкземеВіста слід з обережністю застосовувати з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP3A4 та мають вузький діапазон терапевтичної дії. Досвід одночасного клінічного застосування лікарського засобу ЕкземеВіста з іншими протипухлинними лікарськими засобами відсутній.

Лікарський засіб ЕкземеВіста не слід застосовувати з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони чинять негативну фармакологічну дію.

### ***Особливості застосування.***

Лікарський засіб ЕкземеВіста не слід призначати жінкам із пременопаузним ендокринним статусом. Тому у прийнятних клінічних випадках необхідно встановити постменопаузний статус шляхом оцінки рівня ЛГ, ФСГ та естрадіолу.

До початку лікування інгібіторами ароматази потрібно проводити оцінку рівня 25-гідрокси вітаміну D в організмі, оскільки часто виникає тяжкий дефіцит, пов'язаний з ранніми стадіями раку молочної залози. Жінкам із дефіцитом вітаміну D необхідно отримувати додатково вітамін D.

Лікарський засіб ЕкземеВіста слід з обережністю призначати пацієнтам із порушеннями функції печінки або нирок.

ЕкземеВіста є лікарським засобом, який сильно знижує рівень естрогенів; спостерігалось зменшення МЩК та збільшення частоти переломів після застосування екземестану (див. розділ «Фармакодинаміка»). На початку ад'ювантної терапії лікарським засобом у жінок, які страждають на остеопороз або з ризиком його виникнення, слід оцінити МЩК на початковому рівні, базуючись на поточних клінічних рекомендаціях та практиках. МЩК у пацієнтів з поширеним захворюванням слід оцінювати в індивідуальному порядку. Хоча немає достатніх даних щодо впливу терапії під час лікування втрати МЩК, спричиненої екземестаном, необхідно проводити моніторинг стану пацієнтів, які застосовують лікарський засіб ЕкземеВіста, та розпочати лікування або профілактику остеопорозу у пацієнтів групи ризику.

Лікарський засіб ЕкземеВіста може чинити м'яку проносну дію.

*Важлива інформація про допоміжні речовини.*

У разі встановлення непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Клінічні дані щодо застосування екземестану вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, тому лікарський засіб протипоказаний для застосування вагітним жінкам.

Виходячи з результатів досліджень на тваринах та механізму дії, екземестан може чинити ембріотоксичну дію при застосуванні у період вагітності. У дослідженнях на тваринах введення екземестану вагітним щурам та кролям спричиняло підвищення частоти абортів та ембріо-фетальну токсичність. Вагітних жінок, яким призначено застосування екземестану, необхідно проінформувати щодо можливого ризику для плода. Жінок репродуктивного віку слід попередити про необхідність застосування ефективної контрацепції під час застосування лікарського засобу ЕкземеВіста та протягом 1 місяця після закінчення прийому лікарського засобу.

### *Період годування груддю.*

Невідомо, чи проникає екземестан у грудне молоко. Лікарський засіб ЕкземеВіста не слід застосовувати жінкам у період годування груддю.

### *Жінки у перименопаузальному періоді або з потенціалом народжувати*

Лікар має обговорити необхідність у відповідній контрацепції з жінками, які можуть завагітніти, а також із жінками, які знаходяться у перименопаузальному або нещодавно перейшли у постменопаузальний період, поки їх постменопаузальний статус не стане повністю встановлений (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Під час застосування лікарського засобу ЕкземеВіста повідомлялося про сонливість, сомноленцію, астенію та запаморочення. Пацієнтам слід повідомити про те, що в разі виникнення цих симптомів можливе порушення їх фізичних та/або психічних реакцій, необхідних для управління автомобілем або іншими механізмами.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### *Дорослі, в тому числі пацієнтки літнього віку.*

Лікарський засіб ЕкземеВіста рекомендується приймати по 25 мг 1 раз на добу, щоденно, бажано після їди. У пацієнок із раком молочної залози на ранніх стадіях лікування за допомогою ЕкземеВісти необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії ЕкземеВістою після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини.

У пацієнок з поширеним раком молочної залози лікування препаратом ЕкземеВіста слід продовжувати, поки прогресія пухлини очевидна.

Пацієнткам із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна.



*Діти.*

Лікарський засіб не рекомендується для застосування дітям.

### ***Передозування.***

Було проведено клінічні дослідження застосування екземестану в одноразовій дозі до 800 мг у здорових добровольців жіночої статі та в дозі до 600 мг на добу в жінок у період постменопаузи з поширеним раком молочної залози. Дані дослідження свідчать про добру переносимість цих доз. Одноразова доза екземестану, що може спричинити появу небезпечних для життя симптомів, не встановлена. В досліджах на тваринах летальність реєструвалася після введення одноразової пероральної дози, що еквівалентна відповідно 2000 і 4000 рекомендованої людської дози в мг/м<sup>2</sup>.

Специфічних антидотів при передозуванні не існує, слід проводити симптоматичне лікування.

Показане загальне підтримуюче лікування, у тому числі частий моніторинг основних показників життєдіяльності організму та ретельний нагляд за пацієнтами.

### ***Побічні реакції.***

Лікарський засіб ЕкземеВіста загалом переносився добре в усіх дослідженнях при застосуванні дози 25 мг на добу, побічні реакції зазвичай були від слабкого до помірного ступеня тяжкості. Частота припинення лікування через побічні реакції становила 7,4 % у пацієток із раком молочної залози на ранній стадії, які отримували ад'ювантну терапію екземестаном після початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Найпоширенішими побічними реакціями були припливи (22 %), артралгія (18 %) та підвищена втомлюваність (16 %). Частота припинення лікування через побічні реакції становила 2,8 % у загальній групі хворих із поширеним раком молочної залози. Найпоширенішими побічними реакціями були припливи (14 %) та нудота (12 %).

Більшість побічних реакцій може бути пояснено нормальними фармакологічними наслідками блокування естрогену (наприклад, припливи).

Побічні реакції, зареєстровані протягом клінічних досліджень та досвіду постреєстраційного застосування лікарського засобу, наведено нижче відповідно до класів систем органів та частоти. Показники частоти визначають наступним чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не можна встановити на підставі наявних даних).

*З боку системи крові та лімфатичної системи:*

дуже часто - лейкопенія\*\* ;

часто - тромбоцитопенія\*\* ;

частота невідома - зниження кількості лімфоцитів\*\* .

*З боку імунної системи:*

нечасто - гіперчутливість.

*Метаболічні та аліментарні розлади:*

часто - анорексія.

*З боку психіки:*

дуже часто - депресія, безсоння.

*З боку нервової системи:*

дуже часто - головний біль, запаморочення;

часто - синдром карпального каналу, парестезія;

рідко - сомноленція.

*З боку судин:*

дуже часто - припливи.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

дуже часто - біль у животі, нудота;

часто - блювання, діарея, запор, диспепсія.

*З боку гепатобіліарної системи:*

дуже часто - підвищені рівні печінкових ферментів, підвищені рівні білірубіну в крові, підвищені рівні лужної фосфатази у крові;

рідко - гепатит<sup>†</sup>, холестатичний гепатит<sup>†</sup>.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:*

дуже часто - підвищена пітливість;

часто - алопеція, висипання, кропив'янка, свербіж;

рідко - гострий генералізований екзантематозний пустульоз<sup>†</sup>.

*З боку опорно-рухового апарату та кісток:*

дуже часто - біль у суглобах та м'язово-скелетний біль\*;

часто - перелом, остеопороз.

*Загальні розлади та реакції у місці введення:*

дуже часто - біль, підвищена втомлюваність;

часто - периферичний набряк, астенія.

\*Включає артралгію, рідше – біль у кінцівках, остеоартрит, біль у спині, артрит, міалгію та скутість суглобів.

\*\*У пацієнтів з поширеним раком молочної залози випадки тромбоцитопенії та лейкопенії реєструвалися рідко. Періодичне зниження кількості лімфоцитів спостерігалось приблизно у 20 % пацієнтів, які отримували екземестан, зокрема у пацієнтів з вже наявною лімфопенією. Однак середні значення кількості лімфоцитів у цих пацієнтів з перебігом часу значно не змінювалися та відповідного підвищення частоти вірусних інфекцій не спостерігалось. Ці ефекти не спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування у дослідженнях раку молочної залози ранніх стадій.

† Частота, розрахована за правилом 3/Х.

У таблиці нижче наведено показники частоти попередньо визначених побічних реакцій та захворювань у Міжгруповому дослідженні екземестану у пацієнтів з раком молочної залози ранніх стадій, незалежно від причинної зумовленості, зареєстрованих у пацієнтів, які отримували терапію досліджуваним лікарським засобом та протягом періоду до 30 днів після її завершення.

| Побічні реакції та захворювання | Екземестан<br>(N = 2249) | Тамоксифен<br>(N = 2279) |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Припливи                        | 491 (21,8 %)             | 457 (20,1 %)             |
| Підвищена втомлюваність         | 367 (16,3 %)             | 344 (15,1 %)             |
| Головний біль                   | 305 (13,6 %)             | 255 (11,2 %)             |
| Безсоння                        | 290 (12,9 %)             | 204 (9,0 %)              |
| Підвищена пітливість            | 270 (12,0 %)             | 242 (10,6 %)             |
| Гінекологічні захворювання      | 235 (10,5 %)             | 340 (14,9 %)             |
| Запаморочення                   | 224 (10,0 %)             | 200 (8,8 %)              |
| Нудота                          | 200 (8,9 %)              | 208 (9,1 %)              |
| Остеопороз                      | 116 (5,2 %)              | 66 (2,9 %)               |
| Вагінальна кровотеча            | 90 (4,0 %)               | 121 (5,3 %)              |
| Інший первинний рак             | 84 (3,6 %)               | 125 (5,3 %)              |
| Блювання                        | 50 (2,2 %)               | 54 (2,4 %)               |
| Порушення зору                  | 45 (2,0 %)               | 53 (2,3 %)               |
| Тромбоемболія                   | 16 (0,7 %)               | 42 (1,8 %)               |
| Остеопорозний перелом           | 14 (0,6 %)               | 12 (0,5 %)               |
| Інфаркт міокарда                | 13 (0,6 %)               | 4 (0,2 %)                |

У Міжгруповому дослідженні екземестану частота явищ ішемії міокарда у групах лікування екземестаном та тамоксифеном становила 4,5 % та 4,2 % відповідно. Жодних значущих відмінностей для будь-яких окремих серцево-судинних явищ, у тому числі артеріальної гіпертензії (9,9 % порівняно з 8,4 %), інфаркту міокарда (0,6 % порівняно з 0,2 %) та серцевої недостатності (1,1 % порівняно з 0,7 %) не спостерігалось. У Міжгруповому дослідженні екземестану застосування екземестану супроводжувалося вищою частотою гіперхолестеринемії порівняно зі застосуванням тамоксифену (3,7 % порівняно з 2,1 %).

В окремому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні серед жінок у період постменопаузи з раком молочної залози ранніх стадій у групі низького ризику, які отримували

лікування екземестаном (N = 73) або плацебо (N = 73) протягом 24 місяців, застосування екземестану асоціювалося зі зниженням рівня холестерину ЛПВЩ у плазмі крові в середньому на 7-9 % порівняно з підвищенням на 1 % у групі плацебо. Також спостерігалось зниження рівня аполіпропротеїну А1 на 5-6 % у групі лікування екземестаном порівняно зі зниженням на 0-2 % у групі плацебо. Вплив на всі інші проаналізовані параметри ліпідів (рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, аполіпропротеїну-В і ліпопротеїну-а) був аналогічним у двох групах лікування. Клінічна значущість цих результатів невідома.

У Міжгруповому дослідженні екземестану виразка шлунка спостерігалася з більшою частотою у групі лікування екземестаном порівняно з групою лікування тамоксифеном (0,7 % порівняно з < 0,1 %). Більшість пацієнтів, які застосовували екземестан і мали виразку шлунка, також одночасно застосовували нестероїдні протизапальні препарати та/або застосовували їх раніше.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці. Не потребує особливих умов зберігання.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

Сінтон Хіспанія, С.Л.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Вул. К/Кастелло, п°1, Сант Боі де Ллобрегат, Барселона, 08830, Іспанія.