

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕКЗЕМАРИН

(EXEMARIN)

Склад:

діюча речовина: екземестан;

1 таблетка містить екземестану 25 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), коповідон (тип А), кросповідон (тип А), целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат (Е 470);

оболонка Advantia Prime White 190100BA01: гіпромелоза (Е 464), макрогол 400, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з позначкою «25» з одного боку та гладенькі з іншого.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Екземестан є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібним за своєю структурою до природної речовини андростендіону. У жінок у постменопаузі 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 постменопаузі. У жінок у постменопаузі екземестан достовірно знижує концентрацію естрогенів у сироватці крові, починаючи з дози 5 мг; максимальне зниження (> 90 %) досягається при застосуванні дози 10–25 мг. У пацієток у постменопаузі з діагнозом рак молочної залози,

які отримували 25 мг препарату щоденно, загальний рівень ароматази знижувався на 98 %.

Екземестан не має прогестогенної та естрогенної активності. Невелика андрогенна активність, імовірно, пов'язана з 17-гідродеривативом, спостерігалася головним чином при застосуванні препарату у високих дозах. Під час досліджень тривалого щоденного застосування екземестан не впливав на біосинтез таких гормонів як кортизол або альдостерон у надниркових залозах, рівень яких вимірювався перед або після тесту АКТГ (адренотропний гормон); цим була продемонстрована селективність стосовно інших ферментів, що беруть участь у стероїдному обміні. У зв'язку з цим немає необхідності у замісній терапії глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами.

Незначне, незалежне від дози підвищення рівнів лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів у сироватці крові відзначається навіть при низьких дозах; цей ефект, однак, 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 у жінок у постменопаузі).

Клінічна ефективність та безпека.

Ад'ювантна терапія раку молочної залози ранніх стадій.

Повідомляли, що у дослідженні (IES – Міжгрупове дослідження екземестану), яке проводили з участю 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/добу) або тамоксифену (20 або 30 мг/добу) протягом 2-3 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 близько 30 місяців та медіаною тривалості подальшого спостереження близько 52 місяців 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 з раком з позитивною пробою на естрогенові рецептори через 52 місяці

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

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

^a Виживаність без ознак захворювання визначається як перший випадок місцевого або системного рецидиву, контралатерального раку молочної залози або летального наслідку будь-якої причинної зумовленості.

^b Виживаність без раку молочної залози визначається як перший випадок місцевого або системного рецидиву, контралатерального раку молочної залози або летального наслідку від раку молочної залози.

^b Виживаність без системних рецидивів визначається як перший випадок системного рецидиву або летального наслідку від раку молочної залози.

^c Загальна виживаність 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. 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 досліджуваного препарату, 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 близько 30 місяців та медіаною тривалості подальшого спостереження близько 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 у 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 2–3 років призвело до збільшення втрати кісткової маси під час цього лікування (середній % зміни мінеральної щільності кісток (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 остеопору.

Остаточне спостереження з медіаною 119 місяців у Міжгруповому дослідженні екземестану.

Після медіани тривалості терапії близько 30 місяців і медіани спостереження близько 119 місяців результати показали, що послідовне лікування екземестаном після 2-3 років ад'ювантної терапії тамоксифеном асоціювалося з клінічно і статистично значущим поліпшенням ДФС порівняно з продовженням терапії тамоксифеном. Аналіз показав, що за спостережуваний період дослідження екземестан знижував ризик рецидиву раку молочної залози на 14% порівняно з тамоксифеном (відношення ризиків 0,86, $p = 0,00393$). Перевага екземестану над тамоксифеном щодо ДФС була очевидною незалежно від вузлового статусу або попередньої хіміотерапії.

Екземестан також значно подовжував безрецидивне Виживаність при раку молочної залози (відношення ризиків 0,83, $p<0,00152$) та довгострокове безрецидивне Виживаність (відношення ризиків 0,86, $p=0,02213$). Екземестан також знижував ризик розвитку контралатерального раку молочної залози, але цей ефект вже не був статистично значущим (відношення ризиків 0,75, $p=0,10707$).

У всій досліджуваній популяції загальна виживаність статистично не відрізнялася між двома групами: 467 смертей (19,9%) у групі екземестану та 510 смертей (21,5%) у групі тамоксифену (відношення ризиків 0,91, $p = 0,15737$, не скориговане на множинне тестування). Для підгрупи пацієнтів з позитивним або невідомим статусом естрогенових рецепторів не скориговане загальне відношення ризику Виживаність становило 0,89 (лог-ранг тест: $p = 0,07881$) у групі екземестану порівняно з групою тамоксифену.

У всій досліджуваній популяції спостерігалася статистично значуще зниження ризику смерті на 14% (відношення ризиків для ОС 0,86; критерій хі-квадрат Вальда: $p = 0,0257$) при застосуванні екземестану порівняно з тамоксифеном при поправці на попередньо визначені

прогностичні фактори (тобто, статус ER, вузловий статус, попередня хіміотерапія, застосування ЗГТ та застосування бісфосфонатів).

У пацієнок, які отримували екземестан, спостерігалася нижча частота інших других (не молочної залози) первинних раків порівняно з пацієнтками, які отримували тільки тамоксифен (9,9 % проти 12,4 %).

В основному дослідженні, яке мало медіану спостереження у всіх учасників 119 місяців (0 - 163,94) і медіану тривалості лікування екземестаном 30 місяців (0 - 40,41), про частоту переломів кісток повідомлялося у 169 (7,3%) пацієнтів у групі екземестану порівняно з 122 (5,2%) пацієнтами у групі тамоксифену ($p=0,004$).

Результати ефективності МДЕ у жінок у постменопаузі з раннім раком молочної залози (ІТТ)				
	Ні. подій		Коефіцієнт небезпеки	
	Екземестан	Тамоксифен	Коефіцієнт небезпеки	p-значення
30-місячне медіанне лікування та 34,5-місячне медіанне спостереження				
Вживаність без хвороб ^a	213	306	0,69 (95% ДІ: 0,58-0,82)	0.00003
Вживаність без раку молочної залози ^b	171	262	0,65 (95% ДІ: 0,54-0,79)	<0.00001
Контралатеральний рак молочної залози	8	25	0,32 (95% ДІ: 0,15-0,72)	0.00340
Вживаність без віддалених рецидивів ^b	142	204	0,70 (95% ДІ: 0,56-0,86)	0.00083
Загальна виживаність ^d	116	137	0,86 (95% ДІ: 0,67-1,10)	0.22962
30-місячне медіанне лікування та 52-місячне середнє спостереження				
Вживаність без хвороб ^a	354	453	0,77 (95% ДІ: 0,67-0,88)	0.00015
Вживаність без раку молочної залози ^b	289	373	0,76 (95% ДІ: 0,65-0,89)	0.00041
Контралатеральний рак молочної залози	20	35	0,57 (95% ДІ: 0,33-0,99)	0.04158
Вживаність без віддалених рецидивів ^b	248	297	0,83 (95% ДІ: 0,70-0,98)	0.02621
Загальна виживаність ^г	222	262	0,85 (95% ДІ: 0,71-1,02)	0.07362
30-місячне медіанне лікування та 87-місячне середнє спостереження				
Вживаність без хвороб ^a	552	641	0,84 (95% ДІ: 0,75-0,94)	0.002
Вживаність без раку молочної залози ^b	434	513	0,82 (95% ДІ: 0,72-0,94)	0.00263
Контралатеральний рак молочної залози	43	58	0,74 (95% ДІ: 0,50-1,10)	0.12983
Вживаність без віддалених рецидивів ^b	353	409	0,85 ((95% ДІ: 0,74-0,98)	0.02425
Загальна виживаність ^г	373	420	0,89 (95% ДІ: 0,77-1,02)	0.08972
30-місячне медіанне лікування та 119-місячне середнє спостереження				

Вживаність без хвороб ^а	672	761	0,86 (95% ДІ: 0,77-0,95)	0.00393
Вживаність без раку молочної залози ^б	517	608	0,83 (95% ДІ: 0,74-0,93)	0.00152
Контралатеральний рак молочної залози	57	75	0,75 (95% ДІ: 0,53-1,06)	0.10707
Вживаність без віддалених рецидивів ^в	411	472	0,86 (95% ДІ: 0,75-0,98)	0.02213
Загальна вживаність ^г	467	510	0,91 (95% ДІ: 0,81-1,04)	0.15737
ДІ - довірчий інтервал; МДЕ- міжгрупове дослідження екземестану; ІТТ - намір лікуватися. ^а Вживаність без захворювання визначається як перша поява місцевого або віддаленого рецидиву, контралатерального раку молочної залози або смерті від будь-якої причини. ^б Вживаність без рецидива раку молочної залози визначається як перший випадок місцевого або віддаленого рецидиву, раку контралатеральної молочної залози або смерті від раку молочної залози. ^в Віддалене Вживаність без рецидива визначається як перший випадок віддаленого рецидиву або смерті від раку молочної залози. ^г Загальне Вживаність визначається як випадок смерті від будь-якої причини.				

Лікування поширеного раку молочної залози.

У ході дослідження 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 із застосуванням мегестролу ацетату в жінок з поширеним раком молочної залози в період постменопаузи, який прогресував після або під час лікування тамоксифеном як ад'ювантна терапія або як терапія першої лінії поширеного раку.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального прийому таблеток препарату екземестан швидко абсорбується. Частина дози, що поглинається зі шлунково-кишкового тракту, висока. Абсолютна біологічна доступність у людини не визначена, хоча очікується, що розповсюдження має бути обмежено ефектом першого проходження. Аналогічний ефект призводив до того, що показник абсолютної біологічної доступності у щурів та собак становив 5 %. При одноразовому прийомі дози 25 мг середній рівень у плазмі крові досягає максимуму через 2 години і становить 18 нг/мл. Одночасне застосування препарату з їжею підвищує його біодоступність на 40 %.

Розподіл.

Об'єм розподілу екземестану без корекції на пероральну біодоступність становить приблизно 20000 л. Фармакокінетика екземестану є лінійною і кінцевий час напіввиведення препарату 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 із 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 початкова сполука. Кількість препарату у незміненому виді, що виділяється із сечею, становить 1 % дози. Однакова кількість (40 %) екземестану, міченого ізотопом ¹⁴C, виділялася із сечею та калом протягом тижня.

Спеціальні групи

Вік.

Ніякої істотної кореляції між системним виділенням екземестану і віком не спостерігалось.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

У пацієнтів з ураженням нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 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 порушенням функції печінки.

У пацієнтів з ураженням печінки середнього або тяжкого 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 або індукованим постменопаузним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії антиестрогенами. Не була продемонстрована ефективність у пацієнок з негативною пробою на естрогенові рецептори.

Протипоказання.

Екземарин протипоказаний пацієнткам з відомою гіперчутливістю до активного інгредієнта препарату або до будь-якого іншого компонента препарату, зазначеного в розділі «Склад». 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 цей препарат метаболізується під впливом цитохрому P450 (CYP) 3A4 та альдокеторедуктаз і не блокує жодного з основних CYP-ізоферментів. У ході клінічного фармакокінетичного дослідження було встановлено, що специфічне інгібування CYP3A4 кетоконазолом не впливає на фармакокінетику екземестану.

При вивченні взаємодії рифампіцину, потужного індуктора CYP450, у дозі 600 мг на добу і екземестану в одноразовій дозі 25 мг площа під кривою «концентрація-час» екземестану зменшувалася на 54 % і максимальна концентрація – на 41 %. Оскільки клінічне значення цього ефекту не досліджували, одночасне застосування препаратів, таких як рифампіцин, протисудомні засоби (наприклад, фенітоїн і карбамазепін), та фітопрепаратів, що містять звіробій, який є індуктором CYP3A4, може зменшити ефективність екземестану.

Екземарин слід застосовувати з обережністю з лікарськими засобами, що метаболізуються CYP3A4 та мають вузький діапазон терапевтичної дії. Досвід одночасного клінічного застосування препарату Екземарин з іншими протипухлинними лікарськими засобами відсутній.

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

Особливості застосування.

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

Враховуючи механізм дії, Екземарин не слід призначати жінкам із пременопаузним ендокринним статусом. Тому у прийнятних клінічних випадках необхідно встановити постменопаузний статус шляхом оцінки рівнів ЛГ, ФСГ та естрадіолу.

Враховуючи, що Екземарин є препаратом, який сильно знижує рівень естрогенів, спостерігалось зменшення мінеральної щільності кісток та збільшення частоти переломів після застосування препарату (див. розділ «Фармакодинаміка»). На початку ад'ювантної терапії препаратом у жінок, які страждають на остеопороз або з ризиком його виникнення, слід оцінити мінеральну щільність кісток на початковому рівні, базуючись на поточних клінічних рекомендаціях та практиках. Мінеральну щільність кісток у пацієнтів з поширеним захворюванням слід оцінювати в індивідуальному порядку.

Хоча немає достатніх даних стосовно впливу терапії під час лікування втрати мінеральної щільності кісток, спричиненої препаратом Екземарин, необхідно проводити моніторинг стану пацієнтів, які застосовують цей препарат, та розпочати лікування або профілактику остеопорозу у пацієнтів у зоні ризику.

Екземарин слід з обережністю призначати пацієнтам з порушеннями функцій печінки або нирок.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Годування груддю. Невідомо, чи проникає екземестан у грудне молоко. Препарат Екземарин 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.

Екземестан має помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Під час застосування препарату повідомляли про сонливість, сомноленцію, астенію та запаморочення. У разі виникнення цих явищ пацієнтів мають повідомити про те, що їх фізичні та/або психічні можливості, необхідні для керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, можуть погіршуватися.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнтки літнього віку

Екземарин рекомендується приймати по 25 мг 1 раз на добу щоденно, бажано після їди.

Для пацієнток із раком молочної залози на ранніх стадіях, лікування за допомогою Екземарину необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної комбінованої послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії Екземарином після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини.

У пацієнток з поширеним раком молочної залози лікування Екземарином слід продовжувати, поки прогресія пухлини очевидна.

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

Діти.

Препарат не рекомендується для застосування дітям.

Передозування.

Було проведено клінічні дослідження застосування екземестану у разовій дозі до 800 мг здоровим добровольцям жіночої статі та в дозі до 600 мг на добу жінкам у період постменопаузи з поширеним раком молочної залози; дані дослідження свідчать про добру переносимість цих доз. Одноразова доза препарату Екземарин, що може спричинити появу небезпечних для життя симптомів, не встановлена. У досліджах на тваринах летальність реєструвалася після введення одноразової пероральної дози, що еквівалентна відповідно 2000 і 4000 рекомендованої людської дози в мг/м². 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.

Екземарин загалом переносився добре в усіх дослідженнях при застосуванні стандартної дози 25 мг/добу; небажані явища зазвичай були від слабкого до помірного ступеня тяжкості. Частота припинень лікування через небажані явища становила 7,4 % у пацієнтів із раком молочної залози ранніх стадій, які отримували ад'ювантну терапію препаратом Екземарин після стартової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища, як припливи (22 %), артралгія (18 %) та підвищена втомлюваність (16 %).

Частота припинення лікування через небажані явища становила 2,8 % у загальній популяції хворих із поширеним раком молочної залози. Найчастіше повідомлялося про такі небажані явища, як припливи (14 %) та нудота (12 %).

Більшість небажаних явищ може бути пояснено нормальними фармакологічними наслідками блокування естрогену (наприклад припливи).

Побічні реакції, зареєстровані протягом клінічних досліджень та постреєстраційного застосування препарату, наведено нижче відповідно до класів систем органів та частоти.

Показники частоти визначають таким 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 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 травного 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 в крові; рідко – гепатит[†], холестатичний гепатит[†].

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – підвищена пітливість; часто – алопеція, висипання, кропив'янка, свербіж; рідко – гострий генералізований екзантематозний пустульоз[†].

З боку кістково-м'язової системи: дуже часто – біль у суглобах та м'язово-скелетний біль^{*}; часто – перелом, остеопороз.

Загальні розлади: дуже часто – біль, підвищена втомлюваність; часто – периферичний набряк, астенія.

^{*} Включає артралгію та 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 уже наявною лімфопенією. Тим не менше, 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/X.

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 препаратом та протягом періоду до 30 днів після її завершення.

Побічні реакції та захворювання	Екземестан (N=2249)	Тамоксифен (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 %)
Бльовання	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 з 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 рівнів холестерину ЛПВЩ у плазмі крові в середньому на 7-9 % порівняно з підвищенням на 1 % у групі плацебо. Також спостерігалось зниження рівнів аполіпопротеїну A1 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, аполіпопротеїну-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 підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим заходом. Це дозволяє здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Лікарів просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері з полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої. По 3 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЕйГен Фарма Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вестсайд Бізнес Парк, Олд Кілмеаден Роуд, Ватерфорд, Ірландія.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «ЗЕНТІВА УКРАЇНА», 02660, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com.