

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АРОМАЗИН

(AROMASIN[®])

Склад:

діюча речовина: екеместан;

1 таблетка містить екеместану 25 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), гіпромелоза, полісорбат 80, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний водний, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; цукрова оболонка (гіпромелоза, емульсія симетикону, макрогол 6000, сахароза, магнію карбонат легкий, титану діоксид (Е 171), метилпарагідроксибензоат (Е 218), спирт полівініловий, воску цетилові ефіри, тальк, віск карнаубський); чорнило: шелак, заліза оксид (Е 172), титану оксид (Е 171), спирт етиловий, спирт ізобутиловий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті цукровою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті цукровою оболонкою, від майже білого до злегка сіруватого кольору, діаметром приблизно 6 мм з написом цифрами 7663 чорним чорнилом з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Екеместан є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібним за своєю структурою до природної речовини андростендіону. 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 знижував концентрацію естрогенів у сироватці крові, починаючи з дози 5 мг; максимальне зниження (> 90 %) досягається при застосуванні дози 10-25 мг. У пацієнтів у період постменопаузи 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 в надниркових залозах, рівень яких вимірювався перед або після тесту АКТГ (адренокортикотропний 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, в результаті зниження концентрації естрогенів, що стимулює секрецію гіпофізом гонадотропінів (також і у жінок у період постменопаузи).

Клінічна ефективність та безпечність.

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 препарату Аромазин (25 мг/добу) або тамоксифену (20 або 30 мг/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 близько 30 місяців та медіаною тривалості подальшого спостереження близько 52 місяців продемонстрували, що подальше лікування препаратом Аромазин 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 Аромазин 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 препарату Аромазин 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): $p = 0,0069$) спостерігалася 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

Таблиця 1.

Кінцева точка Популяція	Екземестан Явища/N (%)	Тамоксифен Явища/N (%)	Відношення ризиків (95 % ДІ)	р-значен-ня*
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 з будь-якої причини.

^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.

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

[†] 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 стану кісткової тканини у рамках міжгрупового дослідження екземестану показали, що у жінок, які застосовували Аромазин 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 Аромазин, порівняно з такою у групі застосування тамоксифену (4,5 % та 3,3 % відповідно, $p = 0,038$).

Результати, отримані у додатковому дослідженні стану ендометрія у рамках міжгрупового дослідження екземестану, свідчать, що після 2 років лікування спостерігалось зменшення товщини ендометрія з медіаною 33 % у пацієнтів, які застосовували Аромазин, 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 Аромазин.

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 Аромазин 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; $p = 0,02425$).

Аромазин 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): $p = 0,0082$) спостерігалася 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 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 мінеральної щільності кісток (МЩК) порівняно з вихідним 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.

Заклучне подальше спостереження тривалістю 119 місяців у міжгруповому дослідженні екземестану (IES)

Після терапії з медіаною тривалості приблизно 30 місяців і подальшого спостереження з медіаною тривалості приблизно 119 місяців результати показали, що подальше лікування екземестаном після 2-3 років ад'ювантної терапії тамоксифеном асоціювалося з клінічно та статистично значущим покращенням виживаності без ознак захворювання (ВБЗ) порівняно з продовженням терапії тамоксифеном. Аналіз показав, що протягом спостережуваного періоду дослідження екземестан знижував ризик рецидиву раку молочної залози на 14 % порівняно з тамоксифеном (співвідношення ризиків - 0,86, $p = 0,00393$). Користь екземестану порівняно з тамоксифеном відносно ВБЗ була очевидною незалежно від статусу лімфатичних вузлів або попередньої хіміотерапії.

Екземестан також значно подовжував виживаність без раку молочної залози (співвідношення ризиків - 0,83, $p < 0,00152$) і виживаність без системних рецидивів (співвідношення ризиків - 0,86, $p = 0,02213$). Екземестан також знижував ризик контралатерального раку молочної залози; однак ефект вже не був статистично значущим (співвідношення ризиків - 0,75, $p = 0,10707$).

У загальній популяції дослідження загальна виживаність статистично не відрізнялася у двох групах: 467 смертей (19,9 %) у групі екземестану та 510 смертей (21,5 %) у групі тамоксифену (співвідношення ризиків – 0,91, $p = 0,15737$, не скориговано для множинного порівняння). Для підгрупи пацієнтів із позитивною або невизначеною пробою на естрогенові рецептори нескориговане співвідношення ризиків щодо загальної виживаності становило 0,89 (логарифмічний ранговий критерій: $p = 0,07881$) у групі екземестану порівняно з групою тамоксифену.

У загальній популяції дослідження спостерігалось статистично значуще зниження ризику смерті на 14 % (відношення ризиків щодо загальної виживаності (ЗВ) 0,86; тест хі-квадрат (тест Вальда): $p = 0,0257$) при застосуванні екземестану порівняно з тамоксифеном після коригування за попередньо визначеними прогностичними факторами (тобто пробою на естрогенові рецептори, статусом лімфатичних вузлів, попереднім проходженням курсу хіміотерапії, застосуванням гормонозамісної терапії та бісфосфонатів).

У пацієнтів, які отримували екземестан, спостерігалася менша частота первинних випадків інших (не молочної залози) видів раку порівняно з пацієнтами, які отримували тільки тамоксифен (9,9 % порівняно з 12,4 %).

В основному дослідженні, в якому медіана тривалості спостереження для всіх учасників становила 119 місяців (0–163,94), а медіана тривалості лікування екземестаном становила 30 місяців (0–40,41), переломи кісток були зареєстровані у 169 (7,3 %) пацієнтів у групі екземестану порівняно зі 122 (5,2 %) пацієнтами у групі тамоксифену ($p = 0,004$).

Результати ефективності з IES у жінок у постменопаузі з раком молочної залози на ранніх стадіях (ITT)

Таблиця 2.

Показник	Число явищ		Відношення ризиків	
	Екземестан	Тамоксифен	Відношення ризиків	p-значення
Терапія з медіаною тривалості 30 місяців і подальше спостереження з медіаною тривалості 34,5 місяця				
Виживаність без ознак захворювання ^a	213	306	0,69 (95 % ДІ: 0,58–0,82)	0,00003
Виживаність 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
Виживаність без системних рецидивів ^b	142	204	0,70 (95 % ДІ: 0,56–0,86)	0,00083
Загальна виживаність ^c	116	137	0,86 (95 % ДІ: 0,67–1,10)	0,22962
Терапія з медіаною тривалості 30 місяців і подальше спостереження з медіаною тривалості 52 місяці				
Виживаність без ознак захворювання ^a	354	453	0,77 (95 % ДІ: 0,67–0,88)	0,00015
Виживаність 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
Виживаність без системних 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
Терапія з медіаною тривалості 30 місяців і подальше спостереження з медіаною тривалості 87 місяців				
Виживаність без ознак захворювання ^а	552	641	0,84 (95 % ДІ: 0,75-0,94)	0,002
Виживаність без раку молочної залози ^б	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
Виживаність без системних рецидивів ^в	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
Терапія з медіаною тривалості 30 місяців і подальше спостереження з медіаною тривалості 119 місяців				
Виживаність без ознак захворювання ^а	672	761	0,86 (95 % ДІ: 0,77-0,95)	0,00393
Виживаність 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
Виживаність без системних рецидивів ^в	411	472	0,86 (95 % ДІ: 0,75-0,98)	0,02213
Загальна виживаність ^г	467	510	0,91 (95 % ДІ: 0,81-1,04)	0,15737
ДІ - довірчий інтервал; IES - міжгрупове дослідження екземестану; ІТТ - популяція усіх пацієнтів, рандомізованих для отримання лікування. ^а Виживаність без ознак захворювання визначається як перший випадок місцевого або системного рецидиву, контралатерального раку молочної залози або смерті з будь-якої причини. ^б Виживаність без раку молочної залози визначається як перший випадок місцевого або системного рецидиву, контралатерального раку молочної залози або смерті від раку молочної залози. ^в Виживаність без системних рецидивів визначається як перший випадок системного рецидиву або смерті від раку молочної залози. ^г Загальна виживаність визначається як настання смерті з будь-якої причини.				

Лікування поширеного раку молочної залози.

У рандомізованому порівняльному контрольованому клінічному дослідженні застосування препарату Аромазин 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, який застосовували як ад'ювантну терапію або терапію першої лінії поширеного раку.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального прийому таблеток препарату Аромазин, 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 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 20 000 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 кумулюється непередбачуваним шляхом після застосування повторних доз.

Виведення.

Екземестан метаболізується шляхом окиснення метиленової групи (6) за допомогою ізоферменту 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 вихідна сполука. Кількість препарату у незміненому вигляді, що виділяється із сечею, становить 1 % дози. Однакова кількість (40 %) екземестану, міченого ізотопом ^{14}C , виділялася із сечею та калом протягом тижня.

Спеціальні групи.

Вік.

Суттєвої кореляції між системною експозицією препарату Аромазин і віком пацієнтів не спостерігалось.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

У пацієнтів з ураженням нирок тяжкого ступеня ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30$ мл/хв) рівень системної експозиції екземестану був вдвічі вищим порівняно з таким у здорових добровольців. З огляду на 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 з таким у здорових добровольців. З огляду на 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 пацієнток з негативною пробою на естрогенові рецептори.

Протипоказання.

Гіперчутливість 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 (CYP3A4) та альдокеторедуктаз (див. розділ «Фармакокінетика») і не інгібує жодного з основних CYP-ізоферментів. Під час клінічного фармакокінетичного дослідження було встановлено, що специфічне інгібування CYP3A4 кетоконазолом не чинить значного впливу на фармакокінетику екземестану.

У дослідженні взаємодії з рифампіцином, потужним індуктором CYP450, у добовій дозі 600 мг та разовій дозі екземестану, що становить 25 мг, значення AUC екземестану зменшилось на 54 %, а C_{max} – на 41 %. Оскільки клінічна значущість даної взаємодії не вивчена, одночасне застосування таких лікарських засобів, як рифампін, протисудомні засоби (наприклад фенітоїн та карбамазепін) та фітопрепаратів, що містять звіробій звичайний, які, як відомо, індукують CYP3A4, можуть знижувати ефективність препарату Аромазин.

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

Аромазин не слід застосовувати з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні їх фармакологічна дія нівелюється.

Особливості застосування.

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

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

Таблетки Аромазин містять сахарозу, їх не можна призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості фруктози, мальабсорбцією глюкози та галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази.

Таблетки Аромазин містять метилпарагідроксибензоат, який може спричиняти алергічні реакції (можливо, відстрочені).

Аромазин 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 мають ризик 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 Аромазин, необхідно проводити моніторинг стану пацієнтів, які застосовують препарат Аромазин, та розпочати лікування або профілактику остеопорозу у пацієнтів групи ризику.

До початку лікування інгібіторами ароматази слід провести звичайне оцінювання рівнів 25-гідрокси-метаболітів вітаміну D, оскільки у жінок з раком молочної залози ранніх стадій часто виникає тяжкий дефіцит вітаміну D. Жінки з дефіцитом вітаміну D повинні отримувати його додатково.

Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

1 таблетка містить 30,2 мг сахарози та 0,003 мг метилпарагідроксибензоату (Е 218).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Годування груддю. Невідомо, чи проникає екземестан у грудне молоко. Аромазин не слід застосовувати жінкам у період годування груддю.

Жінки у перименопаузальному періоді або жінки репродуктивного віку.

Лікар має обговорити необхідність відповідної 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 екземестану повідомлялося про сонливість, сомноленцію, астенію та запаморочення. Пацієнтам слід повідомити про те, що в разі виникнення цих симптомів можливе порушення їхніх фізичних та/або психічних реакцій, необхідних для управління автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнти літнього віку.

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

У пацієнтів із раком молочної залози ранніх стадій лікування препаратом Аромазин необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної комбінованої послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії препаратом Аромазин після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини.

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

Пацієнтам із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти.

Препарат не рекомендується для застосування дітям.

Передозування.

Було проведено клінічні дослідження застосування препарату Аромазин 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 Аромазин, що може спричинити появу небезпечних для життя симптомів, не встановлена. В дослідях 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.

Аромазин загалом переносився добре в усіх клінічних 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 Аромазин 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 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 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 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 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 Аромазин, зокрема у пацієнтів з уже 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 3 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.

Таблиця 3.

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 %)
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 з застосуванням тамоксифену (3,7 % порівняно з 2,1 %).

В окремому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 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 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 їхнім 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 при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці або по 20 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С.р.л./Pfizer Italia S.r.l.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Локаліта Маріно дель Тронто - 63100 Асколі Пісено (АП), Італія/Localita Marino del Tronto - 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy.