

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АРОМАЗИН (AROMASIN)
ЭКСЕМЕСТАН/EXEMESTANE

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аромазин, 25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит 25 мг эксеместана.

Вспомогательные вещества с известным эффектом

Каждая таблетка содержит 30,2 мг сахарозы и 0,003 мг метилпарагидроксibenзоата (E218).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, от почти белого до сероватого цвета, 6 мм в диаметре, с маркировкой «7663», на одной стороне, выполненной черной краской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Эксеместан показан для адъювантной терапии раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе с эстрогенположительными рецепторами после 2-3 лет адъювантной терапии тамоксифеном.

Эксеместан показан для терапии распространенного рака молочной железы у женщин в естественной или индуцированной постменопаузе при прогрессировании заболевания на фоне только антиэстрогенной терапии. Эффективность эксеместана не была продемонстрирована у пациентов с гормонотрицательными рецепторами.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Взрослые и пожилые пациенты

Рекомендуемая доза эксеместана - это одна таблетка 25 мг, которую надо принимать один раз в день, предпочтительно после еды.

У пациентов с ранним раком молочной железы лечение эксеместаном рекомендуется продолжать до тех пор, пока общая длительность комбинированной последовательной адъювантной эндокринной терапии (прием тамоксифена с последующей терапией препаратом Аромазин) не достигнет 5 лет или ранее, если наступит рецидив опухоли.

У пациентов с распространенным раком молочной железы лечение эксеместаном должно продолжаться до появления признаков прогрессирования опухолевого заболевания.

У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью не требуется никакой корректировки дозы (см. раздел 5.2).

Дети

Использование лекарственного препарата у детей не рекомендуется.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Женщинам в менопаузе, беременным или кормящим женщинам.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Эксеместан нельзя назначать женщинам в менопаузальном периоде. В связи с этим, когда это клинически целесообразно, следует определять постменопаузальный статус пациентки путем оценки уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

Эксеместан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек и печени.

Поскольку таблетки Аромазина содержат сахарозу, не следует назначать данное лекарственное средство пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы или сахаразы-изомальтазы.

Аромазин таблетки содержат метилпарагидроксibenзоат, который может вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Поскольку эксеместан является сильнодействующим средством, снижающим содержание эстрогенов, то при приеме препарата может снижаться минеральная плотность костной ткани и повышаться риск переломов (см. раздел 5.1). При адъювантной терапии эксеместаном пациенткам с остеопорозом или риском его развития в начале лечения рекомендуется проводить оценку минеральной плотности костной ткани в соответствии с действующими клиническими руководствами и клинической практикой. У пациенток с распространенным заболеванием по мере необходимости следует проводить оценку состояния костной ткани. Несмотря на то, что точные данные о влиянии терапии препаратом Аромазин на

минеральную плотность ткани отсутствуют, пациенткам, получающим эксеместан необходимо тщательное наблюдение и проведение адекватного лечения остеопороза или профилактики у пациенток из группы риска.

До начала терапии ингибиторами ароматазы, по возможности, следует определять уровень 25-гидрокс-витамина D, поскольку у женщин с ранним раком молочной железы отмечается высокая частота развития его тяжелого дефицита. Женщины с дефицитом витамина D должны принимать содержащие витамин D препараты.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на каждую таблетку, покрытую пленочной оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Результаты *in vitro* показали, что эксеместан метаболизируется через цитохром P450 (CYP) 3A4 и альдокеторедуктазу (см. раздел 5.2) и не ингибирует ни один из основных изоферментов CYP. В клиническом фармакокинетическом исследовании специфическая ингибция CYP3A4 кетоконазолом не выявила достоверного влияния на фармакокинетику эксеместана.

В фармакокинетическом исследовании взаимодействия эксеместана в дозе 25 мг (однократной) и рифампицина - активного индуктора CYP3A4 - в дозе 600 мг в сутки, было показано, что AUC эксеместана снижалась на 54%, а C_{max} - на 41%. Клиническая значимость подобного взаимодействия не оценивалась, однако, совместное применение с препаратами-индукторами CYP3A4, например, такими как рифампицин, антиконвульсанты (напр., фенитоин и карбамазепин) и растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой, может снижать эффективность лечения эксеместаном.

Эксеместан следует с осторожностью принимать с лекарственными препаратами, которые метаболизируются через цитохром CYP3A4 и имеют узкое терапевтическое окно. Клинический опыт совместного применения эксеместана с другими противоопухолевыми препаратами отсутствует.

Эксеместан не следует принимать одновременно с эстрогенсодержащими лекарственными препаратами, поскольку они могут подавлять его фармакологическое действие.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют данные о применении препарата Аромазин во время беременности. В исследованиях на животных эксеместан продемонстрировал репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). В связи с этим эксеместан противопоказано применять у беременных женщин.



Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли эксеместан в грудное молоко. Аромазин не следует применять у женщин, кормящих грудью.

Женщины в перименопаузальном периоде или детородного возраста

Необходимо обсудить применение адекватной контрацепции у женщин детородного возраста, включая женщин в перименопаузальном периоде и женщин с ранней постменопаузой до полного подтверждения у них постменопаузы (см. раздел 4.3 и 4.4).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Сообщалось о возникновении сонливости, вялости, слабости и головокружения после применения эксеместана. Пациенты должны быть проинформированы о том, что при проявлении указанных симптомов их способность к управлению автомобилем и другими механизмами может быть нарушена.

4.8 Нежелательные реакции

Эксеместан в целом хорошо переносился во всех исследованиях и клинических испытаниях при использовании его в дозировке 25 мг/сутки. Нежелательные явления обычно были от легкой до средней степени выраженности.

Частота прекращения лечения из-за развития нежелательных реакций в исследованиях составила 7,4% у пациентов с ранним раком молочной железы, которые получали адъювантное лечение эксеместаном после первоначальной адъювантной терапии тамоксифеном. Наиболее частыми нежелательными реакциями были приливы (22%), артралгия (18%) и усталость (16%).

Частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций составляла 2,8% во всей популяции пациентов с распространенным раком молочной железы. Наиболее частыми нежелательными реакциями были приливы (14%) и тошнота (12%).

Большинство нежелательных реакций могло быть следствием нормальной фармакологической недостаточности эстрогена (например, приливы).

Сообщавшиеся нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с системно-органными классами и частотой возникновения. Частота развития определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто Лейкопения^(**)

Часто Тромбоцитопения^(**)
Неизвестно Снижение количества лимфоцитов^(**)

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто Гиперчувствительность

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

Часто Анорексия

Психические нарушения:

Очень часто Депрессия, бессонница

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто Головная боль, головокружение

Часто Карпальный туннельный синдром, парестезия

Редко Сонливость

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто Приливы

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто Боль в животе, тошнота

Часто Рвота, диарея, запор, диспепсия

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко Гепатит^(†), гепатит с холестазом^(†)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто Гипергидроз

Часто Алоpecia, сыпь, крапивница, зуд

Редко Острый генерализованный экзантематозный пустулез^(†)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Очень часто Боль в суставах и мышцах (*)

Часто Перелом, остеопороз

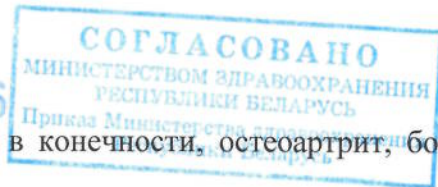
Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень часто Боль, усталость

Часто Периферические отеки, астения

Лабораторные и инструментальные данные:

Очень часто Повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение щелочной фосфатазы в плазме крови.



(*) Включают: артралгию и менее часто боль в конечности, остеоартрит, боль в спине, артрит, миалгию и скованность суставов.

(**) У пациентов с распространенным раком молочной железы редко сообщалось о случаях тромбоцитопении и лейкопении. Случайное снижение лимфоцитов наблюдалось у примерно 20% пациентов, получавших препарат Аромазин, особенно у пациентов с ранее существовавшей лимфопенией; однако среднее число лимфоцитов у этих пациентов достоверно не менялось с течением времени и не наблюдалось соответствующего увеличения заболеваемости вирусными инфекциями. Эти эффекты не наблюдались у пациентов, получавших лечение в исследованиях по поводу раннего рака молочной железы.

(†) Частота вычисляется по правилу 3/X.

В приведенной ниже таблице представлена частота предопределенных нежелательных реакций и заболеваний в исследовании раннего рака молочной железы «Межгрупповое исследование эксеместана» (Intergroup Exemestane Study; IES), вне зависимости от причины возникновения, у пациентов, получавших терапию в ходе исследования и в периоде продолжительностью до 30 дней после ее прекращения.

Нежелательные реакции и заболевания	Эксеместан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Приливы	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Усталость	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Головная боль	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Бессонница	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Повышенное потоотделение	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Гинекологические заболевания	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Головокружение	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Тошнота	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Остеопороз	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Вагинальное кровотечение	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Другие виды рака	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Рвота	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Нарушение зрения	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Тромбоэмболия	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Остеопоротические переломы	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Инфаркт миокарда	13 (0,6%)	4 (0,2%)

В исследовании IES частота ишемических проявлений со стороны сердца в группах, получавших эксеместан и тамоксифен, составила 4,5% и 4,2%, соответственно. Не было отмечено значимых различий по любым индивидуальным сердечно-сосудистым событиям, включавшим артериальную гипертензию (9,9% и 8,4%, соответственно), инфаркт миокарда (0,6% и 0,2%, соответственно) и сердечную недостаточность (1,1% и 0,7%, соответственно).

В исследовании IES применение эксместана сопровождалось более высокой частотой развития гиперхолестеринемии по сравнению с тамоксифеном (3,7% и 2,1%, соответственно).

В отдельном двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем женщин в период постменопаузы с ранним раком молочной железы и низким риском, получавшими эксместан (n=73) или плацебо (n=73) в течение 24 месяцев, применение эксместана сопровождалось снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови на 7-9% по сравнению с увеличением на 1% в группе плацебо. Также в группе эксместана отмечалось снижение аполипопротеина A1 на 5-6% по сравнению с 0-2% в группе плацебо. Влияние на другие показатели липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, аполипопротеин В и липопротеин а) были сравнимы для обеих групп лечения. Клиническая значимость полученных результатов не установлена.

В исследовании IES частота развития язвы желудка была выше в группе пациентов, принимавших эксместан, по сравнению с группой пациентов, принимавших тамоксифен (0,7% и <0,1%, соответственно). Большинство пациентов с наличием язвы желудка в группе эксместана получали в качестве сопутствующей терапии нестероидные противовоспалительные средства и/или имели язву желудка в анамнезе.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by, <http://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Были проведены клинические исследования, в которых однократная доза эксместана до 800 мг давалась здоровым женщинам волонтерам, и ежедневная доза до 600 мг давалась женщинам в постменопаузе с распространенным раком молочной железы; было показано, что эти дозы переносились хорошо. Величина однократной дозы эксместана, которая может привести к опасным для жизни симптомам, неизвестна. В исследованиях на крысах и собаках летальность наблюдалась при однократных пероральных дозах, которые были в 2000 и 4000 раз больше, соответственно, рекомендуемой дозы для человека при расчете в мг/м². Специфического антидота при передозировке нет, поэтому лечение должно быть симптоматическим. Показана общая поддерживающая терапия, включающая частый мониторинг основных показателей жизненно важных функций, а также тщательное наблюдение за пациентом.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антагонисты гормонов и родственные соединения. Ингибиторы ароматазы. Код АТХ: L02BG06

Механизм действия

Эксеместан является необратимым стероидным ингибитором ароматазы, сходным по структуре с природным субстратом андростеноидом. У женщин в постменопаузе эстрогены продуцируются в основном путем превращения андрогенов в эстрогены под действием фермента ароматазы в периферических тканях. Блокирование эстрогенов путем ингибции ароматазы является эффективным и селективным лечением гормонозависимого рака молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде. У женщин в постменопаузе пероральное применение эксеместана значительно снижало концентрации сывороточного эстрогена, начиная с дозы 5 мг и достигая максимальной супрессии (>90%) при дозе 10-25 мг. У пациенток в постменопаузе с раком молочной железы, получавших 25 мг препарата ежедневно, общее содержание ароматазы в организме снижалось на 98%.

Эксеместан не обладает прогестогенной или эстрогенной активностью. Незначительная андрогенная активность, вероятно благодаря 17-гидропроизводным, наблюдалась преимущественно при высоких дозах. В клинических испытаниях многократных дневных доз эксеместан не оказывал видимого эффекта на биосинтез кортизола или альдостерона надпочечниками, который оценивался до или после отмены АКТГ, тем самым, демонстрируя свою избирательность относительно других ферментов участвующих в стероидогенном метаболическом пути.

Эти результаты говорят о том, что заместительная терапия глюкокортикоидами или минералокортикоидами не требуется. Даже при небольших дозах наблюдалось незначительное дозозависимое повышение уровней ЛГ и ФСГ. Однако, этот эффект является ожидаемым для препаратов этого фармакологического класса и, вероятно, является результатом снижения уровня эстрогенов, которые стимулируют секрецию гипофизом гонадотропинов (в том числе и у женщин в менопаузе).

Клиническая эффективность и безопасность

Адьювантная терапия раннего рака молочной железы

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании (IES) участвовали 4724 пациентки с первичным раком молочной железы в постменопаузе с эстрогенположительными рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом, у которых не было признаков болезни в течение от 2 до 3 лет после получения адьювантной терапии тамоксифеном. Пациентки были рандомизированы для получения эксеместана (25 мг в день) в течение от 3 до 2 лет или тамоксифена (20 или 30 мг в день) для завершения полного 5-летнего курса гормональной терапии.

Последующее наблюдение в исследовании IES с 52-месячной медианой

Результаты, полученные по истечении медианы продолжительности лечения 30 месяцев и медианы продолжительности последующего контрольного наблюдения 52 месяца, указывали на то, что последующее лечение эксеместаном после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2-3 лет было связано с клиническим и статистически значимым улучшением безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. Результаты анализа продемонстрировали, что в течение исследуемого периода времени эксеместан снижал риск рецидива рака молочной железы на 24% по сравнению с тамоксифеном (отношение рисков 0,76; $p = 0,00015$). Преимущество эксеместана над тамоксифеном в отношении БРВ было очевидно независимо от состояния лимфатических узлов и предшествующей химиотерапии.

Аромазин также значительно снижал риск развития контралатерального рака молочной железы (коэффициент риска 0,57, $p = 0,04158$).

Во всей исследуемой популяции в группе эксеместана наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости (222 смертельного исхода) по сравнению с группой тамоксифена (262 смертельного исхода) с отношением риска, равным 0,85 (логарифмический ранговый тест: $p = 0,07362$), что свидетельствовало в пользу снижения риска смертельных исходов на 15% в пользу эксеместана. Статистически значимое снижение риска смерти на 23% (коэффициент риска для общей выживаемости равен 0,77; статистика Вальда хи-квадрат: $p = 0,0069$) наблюдалось для эксеместана по сравнению с тамоксифеном при поправке на предварительно заданные прогностические факторы (т.е. эстрогенрецепторный (ER) статус, статус лимфатических узлов, проводимую ранее химиотерапию, проведение гормонзаместительной терапии и лечение бисфосфонатами).

Основные результаты эффективности в исследовании с 52-месячной медианой у всех пациентов (популяция пациентов, сформированная в зависимости от назначенного лечения (intention to treat population)) с эстрогенпозитивным статусом:

Конечная точка Популяция	Эксеместан Случаи /N (%)	Тамоксифен Случаи /N (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	р- значение *
Безрецидивная выживаемость (БРВ) ^a				
Все пациенты	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ пациенты	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Контралатеральный рак молочной железы				
Все пациенты	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ пациенты	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Безсобытийная выживаемость ^б				
Все пациенты	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ пациенты	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Выживаемость без регионарных метастазов ^в				
Все пациенты	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ пациенты	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Общая выживаемость ^г				

Все пациенты	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ пациенты	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* логарифмический ранговый тест; ER+ пациенты = пациенты с эстрогенположительными рецепторами;

- ^a Безрецидивная выживаемость определяется как первое появление местных или регионарных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть от любой причины.
- ^b Безсобытийная выживаемость определяется как первое появление местных или регионарных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть от рака молочной железы.
- ^в Выживаемость без регионарных метастазов определяется как первое появление регионарных метастазов или смерть от рака молочной железы.
- ^г Общая выживаемость определяется как случаи смерти по любой причине.

По данным дополнительного анализа в подгруппе пациентов с эстрогенположительными рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом коэффициент риска общей выживаемости без поправки составлял 0,83 (логарифмический ранговый тест: $p = 0,04250$), представляя клинически и статистически значимое снижение риска смерти на 17%.

Результаты подисследования костной ткани в исследовании IES показали, что у женщин, получавших эксеместан после 2-3 лет лечения тамоксифеном, наблюдалось умеренное снижение минеральной плотности костной ткани. В общем исследовании, частота возникновения переломов, возникающих в течение 30-месячного периода лечения, была выше у пациентов, получавших эксеместан, по сравнению с тамоксифеном (4,5% и 3,3%, соответственно, $p = 0,038$).

Результаты подисследования эндометрия в исследовании IES указывают, что после двухлетнего периода лечения была зарегистрирована 33% медиана снижения толщины эндометрия у пациентов, принимавших лечение эксеместаном по сравнению с незаметным отклонением у пациентов получавших тамоксифен. Утолщение эндометрия, сообщенное в начале исследуемого лечения, подверглось обратному развитию до нормального состояния (<5 мм) у 54% пациентов принимавших эксеместан.

Последующее наблюдение в исследовании IES с 87-месячной медианой

Результаты, полученные по истечении медианы продолжительности лечения 30 месяцев и медианы продолжительности последующего контрольного наблюдения 87 месяцев, указывали на то, что последующее лечение эксеместаном после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2-3 лет, было связано с клиническим и статистически значимым улучшением БРВ по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. Результаты анализа продемонстрировали, что в течение исследуемого периода времени эксеместан снижал риск рецидива рака молочной железы на 16% по сравнению с тамоксифеном (отношение рисков 0,84, $p = 0,002$).

Преимущество эксеместана над тамоксифеном в отношении БРВ было очевидно независимо от состояния лимфатических узлов или предшествующей химиотерапии или гормональной терапии. Статистическая значимость не сохранялась в нескольких подгруппах с небольшими размерами выборки. Это демонстрирует тенденцию в пользу эксеместана у пациентов с более чем 9 положительными лимфатическими узлами или предшествующей химиотерапией CMF. У пациентов с неизвестным статусом лимфатических узлов, другой предшествующей

химиотерапией, а также с неизвестным / отсутствующим результатом предыдущей гормональной терапии наблюдалась статистически незначимая тенденция в пользу тамоксифена

Эксеместан также значительно удлинял безсобытийную выживаемость (отношение рисков 0,82, $p = 0,00263$) и выживаемость без регионарных метастазов (отношение рисков 0,85, $p = 0,02425$).

Эксеместан также снижал риск развития контралатерального рака молочной железы, однако данный эффект уже не был статистически значимым (отношение рисков 0,74, $p = 0,12983$). Во всей исследуемой популяции наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости для эксеместана (373 смертельных исхода) по сравнению с тамоксифеном (420 смертельных исходов) с отношением шансов 0,89 (логарифмический ранговый тест: $p = 0,08972$), что выражалось в 11% снижении риска смертельных исходов в пользу эксеместана. Статистически значимое снижение риска смерти на 18% (отношение рисков для общей выживаемости 0,82; статистика Вальда хи-квадрат: 0,0082) наблюдалось для эксеместана по сравнению с тамоксифеном при поправке на предварительно заданные прогностические факторы (т.е. эстрогенрецепторный статус, статус лимфатических узлов, ранее проведенную химиотерапию, проведение гормонзаместительной терапии и лечение бисфосфонатами).

В дополнительном анализе в подпопуляции пациентов с эстрогенположительным или неизвестным статусом отношение шансов общей выживаемости без коррекции составляло 0,86 (логарифмический ранговый тест: $p = 0,04262$), что представляет клинически и статистически значимое снижение риска смерти на 14%.

Результаты подисследования костной ткани указывают на то, что лечение эксеместаном в течение 2-3 лет после 2-3 летней терапии тамоксифеном увеличивало потерю костной массы в процессе лечения (среднее изменение МПК от исходного уровня в 36 месяцев в %: -3,37 [позвоночник], - 2,96 [проксимальный отдел бедренной кости] для эксеместана и -1,29 [позвоночник], - 2,02 [проксимальный отдел бедренной кости] для тамоксифена). Тем не менее, к концу периода последующего контрольного наблюдения (24 месяца) различия в изменении МПК от исходного уровня между лечебными группами были минимальными. Окончательное снижение МПК в группе тамоксифена было незначительно выше во всех участках (среднее изменение МПК от исходного уровня в 24 месяца в %: -2,17 [позвоночник], - 3,06 [проксимальный отдел бедренной кости] для эксеместана и - 3,44 [позвоночник], - 4,15 [проксимальный отдел бедренной кости] для тамоксифена).

Частота переломов, о которых сообщалось во время лечения и периода наблюдения, была достоверно выше в группе эксеместана, по сравнению с тамоксифеном (169 [7,3%] против 122 [5,2%], $p = 0,004$), но не было отмечено различий в количестве остеопоротических переломов.

Последующее наблюдение в исследовании IES с 119-месячной медианой

Результаты, полученные по истечении медианы продолжительности лечения 30 месяцев и медианы продолжительности последующего контрольного наблюдения 119 месяцев,

показали, что последующее лечение эксеместаном после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2 - 3 лет сопровождалось клинически и статистически значимым повышением БРВ по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. Результаты анализа продемонстрировали, что в течение исследуемого периода времени эксеместан снижал риск рецидива рака молочной железы на 14% по сравнению с тамоксифеном (отношение рисков 0,86, $p = 0,00393$). Преимущество эксеместана над тамоксифеном в отношении БРВ не зависело от состояния лимфатических узлов или предшествующей химиотерапии.

Эксеместан также достоверно увеличивал безсобытийную выживаемость (отношение рисков 0,83, $p < 0,00152$) и выживаемость без регионарных метастазов (отношение рисков 0,6, $p = 0,0213$). Эксеместан также снижал риск развития контралатерального рака молочной железы, однако данный эффект уже не был статистически значимым (отношение рисков 0,75, $p = 0,10707$).

Во всей исследуемой популяции общая выживаемость статистически не различалась между двумя группами, количество смертельных исходов 467 (19,9%) в группе эксеместана и 510 смертельных исходов (21,5%) в группе тамоксифена (отношение рисков 0,91, $p = 0,155737$, не корректировалось для множественного тестирования). В субпопуляции пациентов с эстрогенположительным или неизвестным статусом отношение шансов общей выживаемости без коррекции составляло 0,89 (логарифмический ранговый тест: $p = 0,07881$) в группе эксеместана по сравнению с группой тамоксифена.

Во всей исследуемой популяции статистически значимое снижение риска смерти на 14% (отношение рисков для общей выживаемости 0,86; статистика Вальда хи-квадрат: $p = 0,0257$) наблюдалось для эксеместана по сравнению с тамоксифеном при поправке на предварительно заданные прогностические факторы (т.е. эстрогенрецепторный статус, статус лимфатических узлов, предыдущая химиотерапия, проведение гормонзаместительной терапии и лечение бисфосфонатами).

Более низкая частота других первичных видов рака (не затрагивающих молочную железу) наблюдалась у пациентов, получавших эксеместан, по сравнению с пациентами, получавшими терапию только тамоксифеном (9,9% против 12,4%).

В основном исследовании с медианой продолжительности последующего контрольного наблюдения для всех участников около 119 месяцев (0 – 163,94) и медианой продолжительности терапии эксеместаном около 30 месяцев (0 – 40,41), сообщалось о возникновении переломов у 169 (7,3%) пациентов в группе эксеместана по сравнению с 122 (5,2%) пациентов из группы тамоксифена ($p = 0,004$).

Результаты эффективности исследования IES у женщин с ранним раком молочной железы в постменопаузе (ITT)

	Количество случаев		Отношение рисков	
	Эксеместан	Тамоксифен	Отношение рисков	p-Значение
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана продолжительности последующего наблюдения 34,5 месяцев				

Результаты эффективности исследования IES у женщин с ранним раком молочной железы в постменопаузе (ITT)

	Количество случаев		Отношение рисков	
	Эксеместан	Тамоксифен	Отношение рисков	р-Значение
Безрецидивная выживаемость ^a	213	306	0,69 (95% ДИ: 0,58-0,82)	0,00003
Безсобытийная выживаемость ^b	171	262	0,65 (95% ДИ: 0,54-0,79)	<0,00001
Контралатеральный рак молочной железы	8	25	0,32 (95% ДИ: 0,15-0,72)	0,00340
Выживаемость без регионарных метастазов ^b	142	204	0,70 (95% ДИ: 0,56-0,86)	0,00083
Общая выживаемость ^г	116	137	0,86 (95% ДИ: 0,67-1,10)	0,22962
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана продолжительности последующего наблюдения 52 месяца				
Безрецидивная выживаемость ^a	354	453	0,77 (95% ДИ: 0,67-0,88)	0,00015
Безсобытийная выживаемость ^b	289	373	0,76 (95% ДИ: 0,65-0,89)	0,00041
Контралатеральный рак молочной железы	20	35	0,57 (95% ДИ: 0,33-0,99)	0,04158
Выживаемость без регионарных метастазов ^b	248	297	0,83 (95% ДИ: 0,70-0,98)	0,02621
Общая выживаемость ^г	222	262	0,85 (95% ДИ: 0,71-1,02)	0,07362
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана продолжительности последующего наблюдения 87 месяцев				
Безрецидивная выживаемость ^a	552	641	0,84 (95% ДИ: 0,75-0,94)	0,002
Безсобытийная выживаемость ^b	434	513	0,82 (95% ДИ: 0,72-0,94)	0,00263
Контралатеральный рак молочной железы	43	58	0,74 (95% ДИ: 0,50-1,10)	0,12983
Выживаемость без регионарных метастазов ^b	353	409	0,85 (95% ДИ: 0,74-0,98)	0,02425
Общая выживаемость ^г	373	420	0,89 (95% ДИ: 0,77-1,02)	0,08972
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана продолжительности последующего наблюдения 119 месяцев				
Безрецидивная выживаемость ^a	672	761	0,86 (95% ДИ: 0,77-0,95)	0,00393
Безсобытийная выживаемость ^b	517	608	0,83 (95% ДИ: 0,74-0,93)	0,00152
Контралатеральный рак молочной железы	57	75	0,75 (95% ДИ: 0,53-1,06)	0,10707
Выживаемость без регионарных метастазов ^b	411	472	0,86 (95% ДИ: 0,75-0,98)	0,02213
Общая выживаемость ^г	467	510	0,91 (95% ДИ: 0,81-1,04)	0,15737

Результаты эффективности исследования IES у женщин с ранним раком молочной железы в постменопаузе (ITT)

Количество случаев		Отношение рисков	
Эксеместан	Тамоксифен	Отношение рисков	p-Значение
ДИ = доверительный интервал; IES = Межгрупповое исследование эксеместана (Intergroup Exemestane Study); ITT = анализ в зависимости от назначенного лечения.			
а. Безрецидивная выживаемость определяется как первое появление местных или регионарных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть от любой причины.			
б. Безсобытийная выживаемость определяется как первое появление местных или регионарных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть от рака молочной железы.			
в. Выживаемость без регионарных метастазов определяется как первое появление регионарных метастазов или смерть от рака молочной железы.			
г. Общая выживаемость определяется как случаи смерти по любой причине.			

Лечение распространенного рака молочной железы

В рандомизированном, оцененном экспертами, контролируемом клиническом испытании было показано, что ежедневная доза эксеместана 25 мг вызывает статистически достоверное удлинение выживаемости, времени до прогрессии (TTP), времени до неудач терапии (TTF) по сравнению со стандартным гормональным лечением мегестрола ацетатом женщин с распространенным раком молочной железы в период менопаузы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после или в период лечения тамоксифеном, использованном в качестве адъювантной терапии или в качестве терапии первой линии для лечения распространенного процесса.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема таблеток эксеместана лекарство быстро абсорбируется. Фракция дозы, абсорбированной из желудочно-кишечного тракта, является высокой. Абсолютная биодоступность препарата у человека не установлена. Предполагается, что она ограничена экстенсивным эффектом первого прохождения через печень. Подобный эффект приводил к абсолютной биодоступности у крыс и собак, равной 5%. При однократном приеме дозы 25 мг C_{max} в плазме составляет 18 нг/мл и достигается через 2 часа. Одновременный прием пищи увеличивает биодоступность препарата на 40%.

Распределение

Объем распределения эксеместана, без поправки на пероральную биодоступность (V/F) равен около 20 000 л. Фармакокинетика эксеместана является линейной и конечный период полувыведения составляет 24 часа. Связывание с белками плазмы составляет 90% и не зависит от концентрации препарата. Эксеместан и его метаболиты не связываются с эритроцитами.

Эксеместан не накапливается неожиданным образом после повторного приема.

Биотрансформация и элиминация

Эксеместан метаболизируется путем окисления метиленовой группы в позиции 6 с участием изофермента CYP 3A4 и/или путем восстановления 17-кетогруппы ферментом альдоредуктазой с последующей конъюгацией. Клиренс эксеместана без поправки на пероральную биодоступность (CL/F) равен примерно 500 л/час. Метаболиты эксеместана либо неактивны, либо демонстрируют значительно меньшее ингибирование ароматазы, чем исходное вещество. 1% принятой дозы препарата выводится с мочой в виде неизмененного эксеместана. После приема внутрь эксеместана, меченного радиоактивным ^{14}C , приблизительно равные количества (около 40%) дозы радиоактивности препарата выводились с мочой и калом в течение недели.

Особые группы пациентов

Возраст: выраженной корреляции между системным воздействием эксеместана и возрастом не наблюдалось.

Почечная недостаточность:

У пациенток с тяжелой почечной недостаточностью (CL креатинина <30 мл/мин) системное воздействие эксеместана в 2 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Учитывая профиль безопасности эксеместана, коррекции дозы не требуется.

Печеночная недостаточность:

У пациенток с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью системное воздействие эксеместана в 2-3 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Учитывая профиль безопасности эксеместана, коррекции дозы не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования

Результаты исследований токсичности повторных доз у крыс и собак, в целом, соотносились с фармакологической активностью эксеместана с такими эффектами, как влияние эксеместана на репродуктивные и вспомогательные органы. Другие токсические эффекты (на печень, почки или центральную нервную систему) наблюдались только при воздействии доз, значительно превосходящих максимальное воздействие у человека, что указывает на малую вероятность этих эффектов при клиническом использовании.

Мутагенность

Эксеместан не обнаруживал генотоксичности на бактериях (тест Эймса), в клетках V79 китайского хомячка, в гепатоцитах крыс и в микроядерном тесте на мышах. Несмотря на то, что эксеместан был кластогенным в лимфоцитах при исследовании *in vitro*, он не был кластогенным в двух исследованиях *in vivo*.

Репродуктивная токсикология

Эксеместан был эмбриотоксичен у крыс и кроликов при системных уровнях воздействия, не отличавшихся от дозы 25 мг/сут при применении у человека. Не было выявлено признаков тератогенности.



Канцерогенность

В двухгодичном исследовании канцерогенности у самок крыс не наблюдалось случаев рака, связанных с лечением. Исследование на самцах крыс было закончено на 92 неделе в связи с ранней смертью из-за хронической нефропатии. В двухгодичном исследовании на мышах наблюдалось увеличение случаев новообразований печени у обоих полов при промежуточной и высокой дозе (150 и 450 мг/кг в день). Считается, что этот факт связан с индукцией печеночных микросомальных ферментов, этот эффект наблюдался у мышей, но не в клинических исследованиях. У самцов мышей при высоких дозах (450 мг/кг в день) также наблюдалось увеличение случаев почечной тубулярной аденомы. Это изменение рассматривается как видо- и поло-специфичное и имеет место при дозе, которая в 63 раза больше, чем терапевтическая доза человека. Ни один из этих наблюдаемых эффектов не считается клинически значимым для лечения пациенток эксместаном.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Сахароза, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, титана диоксид (E172), гипромеллоза, натрия крахмалгликолят, тип А, кросповидон, магния карбонат, легкий, поливиниловый спирт, магния стеарат, макрогол 6000, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный гидратированный, эмульсия симетикона, метилпарагидроксибензоат, восковый цетиловый эфир, тальк, карнаубский воск, шеллак, железа оксид (E172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые оболочкой 25 мг в блистерных упаковках по 15 таблеток. По 2 блистера с инструкцией по применению в картонной упаковке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним



Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Держатель регистрационного удостоверения: Пфайзер ИНК, США/ Pfizer Inc. USA

Производитель: Пфайзер Италия С.р.л., Италия/ Pfizer Italia S.r.l., Italy

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Представительство "PFIZER EXPORT B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон +375-17-309-38-00, факс +375-17-309-38-19

Дата пересмотра инструкции: 07.02.2023

SmPC Exemestane 17.0 Effective 14.02.2022