

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕКЗЕМЕСТАН-ТЕВА
(EXEMESTAN-TEVA)

Склад:

діюча речовина: екземестан;

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

допоміжні речовини: маніт (Е 421), коповідон, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, оболонка *Advantia Prime White 190100BA01*: гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ферментів. Код АТС L02B G06.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування ранніх стадій раку молочної залози з позитивною пробою на естрогенові рецептори в жінок у постменопаузі, після 2-3 років початкової терапії тамоксифеном.
- Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природною або індукованою постменопаузою, у яких виявлено прогресування хвороби на тлі антиестрогенової терапії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з інших компонентів препарату.
- Жінкам у пременопаузальний період.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнтки літнього віку

Препарат рекомендується приймати по 25 мг один раз на добу щоденно, бажано після їди.

У хворих на ранніх стадіях раку молочної залози лікування за допомогою Екземестану-Тева повинно продовжуватися до завершення п'ятирічної комбінованої послідовної ад'ювантної гормональної терапії (тамоксифен, потім екземестан) або до появи рецидивів пухлинної хвороби.

У пацієнок з поширеним раком молочної залози лікування Екземестаном-Тева повинно продовжуватися, доки прогресія пухлини не стала очевидною.

Для пацієнок із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна.

Побічні реакції.

Екземестан-Тева зазвичай добре переноситься при застосуванні стандартної дози 25 мг один раз на день.

Побічні ефекти, що відмічаються, незначні чи помірно виражені.

Частота побічних реакцій визначається, виходячи з наступних умовних позначень: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), невідомо (не може бути оцінено, виходячи з наявних даних).

Метаболізм і розлади обміну речовин.

Часто: анорексія.

З боку психіки.

Дуже часто: безсоння.

Часто: депресія.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення, зап'ястний тунельний синдром.

Нечасто: сонливість.

Судинні розлади.

Дуже часто: припливи.

З боку травного тракту.

Дуже часто: нудота.

Часто: біль у животі, блювання, запор, диспепсія, діарея.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: підвищення потовиділення.

Часто: висипання, алопеція.

З боку кістково-м'язової системи.

Дуже часто: біль у суглобах і м'язах (включаючи артралгію та, меншою мірою, біль у кінцівках, у спині, остеоартрит, артрит, міалгію, скутість у суглобах).

Часто: остеопороз, переломи.

Загальні розлади.

Дуже часто: стомлюваність.

Часто: біль, периферичні набряки, набряки ніг.

Нечасто: астенія.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

У пацієнтів з поширеним раком молочної залози про тромбоцитопенію та лейкопенію повідомлялось рідко.

Епізоди зниження кількості лімфоцитів відзначалися приблизно у 20 % пацієнток, що приймали екземестан, особливо у пацієнток із вихідною лімфопенією, однак середня кількість лімфоцитів протягом достатньо тривалого часу у цих пацієнток достовірно не змінювалася; також не відзначено підвищення захворюваності на вірусні інфекції. Ці ефекти не спостерігались у хворих, які отримували лікування з приводу ранніх стадій раку молочної залози.

Гепатобіліарні розлади.

Підвищення рівня досліджуваних параметрів печінкової функції, включаючи ферменти, білірубін, лужну фосфатазу.

Передозування.

Дані про застосування екземестану в разових дозах 600-800 мг свідчать про добру переносимість цих доз. Одноразова доза екземестану, що може спричинити появу небезпечних для життя симптомів, не встановлена. При спостереженні на тваринах летальність реєструвалася після введення одноразової дози, що еквівалентна відповідно 2000 і 4000 рекомендованої людської дози в мг/м². Специфічних антидотів при передозуванні не існує; слід проводити симптоматичне лікування. Показані загальні підтримуючі заходи, в тому числі частий контроль ознак життєдіяльності і ретельне спостереження за станом пацієнта.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Екземестан-Тева протипоказаний для застосування у період вагітності та у період годування груддю.

Діти. Препарат не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Екземестан-Тева не слід призначати жінкам із пременопаузальним ендокринним статусом.

У тих випадках, коли необхідність застосування препарату клінічно обумовлена, постменопаузальний статус необхідно підтверджувати визначенням рівня ЛГ, ФСГ та естрадіолу.

Екземестан-Тева слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки та нирок.

Враховуючи, що Екземестан-Тева є препаратом, який сильно знижує рівень естрогенів, можна очікувати зменшення мінеральної щільності кісток. Впродовж ад'ювантної терапії препаратом жінкам, які страждають на остеопороз, або є ризик його виникнення, слід оцінити параметри мінеральної щільності кісток за допомогою денситометрії на початку лікування. За пацієнтами, які застосовують Екземестан-Тева, потрібно спостерігати, а при необхідності розпочати терапію остеопорозу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Зареєстровані повідомлення про сонливість, астенію та запаморочення під час застосування препарату. Пацієнт повинен знати, що фізичні і/або розумові здібності, необхідні для керування різними механізмами та автотранспортом, можуть погіршуватися.

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 CYP₅₀, у дозі 600 мг на добу і екземестану в одноразовій дозі 25 мг AUC екземестану зменшувався на 54 % і C_{max} – 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-Тева.

Препарат слід з обережністю застосовувати з препаратами, які метаболізуються через CYP3A4 і мають вузьке терапевтичне вікно. Не зареєстровано позитивних клінічних випадків застосування екземестану з іншими протираковими препаратами.

Екземестан-Тева не повинен застосовуватися з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при паралельному застосуванні вони мають негативну фармакологічну дію.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Екземестан є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібний 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 в 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, ймовірно, пов'язана з 17-гідродеривативом, спостерігалася головним чином при застосуванні препарату у високих дозах. При тривалому щоденному застосуванні екземестан не впливав на біосинтез таких гормонів, як кортизол або альдостерон. У зв'язку з цим немає необхідності у замісній терапії глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами.

Незначне підвищення рівнів ЛГ та ФСГ у сироватці відзначається навіть при низьких дозах; цей ефект, однак, є очікуваним для препаратів цієї фармакологічної групи; ймовірно, він розвивається за принципом зворотного зв'язку, на рівні гіпофіза: зниження концентрації естрогенів стимулює секрецію гіпофізом гонадотропінів (також і в жінок у постменопаузі).

Ад'ювантна терапія ранніх стадій раку молочної залози

Екземестан-Тева також значно знижує ризик контралатерального раку молочної залози. Тенденція до покращення загальної тривалості життя краща для екземестану порівняно з тамоксифеном. Статистично значущим є також зниження ризику смерті для екземестану порівняно з тамоксифеном.

У жінок, які приймали екземестан наступні 2-3 роки після лікування тамоксифеном, спостерігалася помірне зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Після 2 років лікування товщина ендометрію у пацієток, яким застосовували екземестан, в середньому на 33 % менша порівняно з відсутністю помітних змін у пацієток, що приймали тамоксифен.

Лікування раку молочної залози

Екземестан-Тева у добовій дозі 25 мг продемонстрував статистично значуще продовження тривалості життя порівняно зі стандартним гормональним лікуванням мегестролу ацетатом пацієнтів у періоді постменопаузи з поширеним раком молочної залози, який прогресував після або під час лікування тамоксифеном або ад'ювантною терапією чи терапією першої лінії для пізніх стадій захворювання.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому екземестан швидко абсорбується. Доза, що поглинається з травного тракту, висока. Абсолютну біологічну доступність не встановлено, хоча розповсюдження повинно бути обмежено ефектом першого проходження. Подібний ефект приводив до абсолютної біодоступності у тварин 5 %.

При одноразовому прийомі дози 25 мг після їди середній рівень у плазмі досягає максимуму через 2 години і дорівнює 17 нг/мл. Встановлено, що їжа покращує всмоктування: рівень у плазмі при цьому на 40 % вищий, ніж у пацієток, які приймали препарат натщесерце.

Розподіл. Об'єм розподілу екземестану, без поправки на біодоступність, становить близько 20000 л. Кінетика лінійна, і кінцевий елімінаційний період напіввиведення становить 24 години. Зв'язування з білками плазми становить 90 % і не залежить від концентрації. Екземестан та його метаболіти не зв'язуються з еритроцитами крові.

Екземестан не накопичується несподіваним чином після введення повторних доз.

Метаболізм та екскреція. Екземестан метаболізується шляхом окиснення метиленової групи (6) за участі ізоферменту CYP3A4 та/або шляхом відновлення 17-кетогрупи за участі альдокеторедуктази і подальшої кон'югації. Кліренс екземестану становить 500 л/годину. Щодо інгібування ароматази ці метаболіти або неактивні, або менш активні, ніж вихідна сполука. Після перорального прийому одноразової дози екземестану, міченого радіоактивним ізотопом ^{14}C , було встановлено, що елімінація препарату та його метаболітів в основному завершувалася протягом тижня, при цьому рівні частини дози виводились із сечею та з калом (40 %). 0,1-1 % радіоактивної дози виділявся із сечею у вигляді незміненого радіоактивно міченого екземестану.

Спеціальні групи

Вік. Ніяка істотна кореляція між системним виділенням екземестану і віком не спостерігалася.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із погіршенням функції нирок ($\text{Cr}_{\text{Cl}_2} < 30$ мл/хв) системне виділення екземестану було вдвічі вищим порівняно зі здоровими добровольцями.

Враховуючи дані безпеки екземестану, регулювання дози не є необхідним.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з помірним або серйозним порушенням функції печінки системне виділення екземестану у 2-3 рази вище порівняно зі здоровими добровольцями. Враховуючи дані безпеки екземестану, регулювання дози не є необхідним.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «25» з одного боку та гладкі з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЕйрДжен Фарма Лтд.;

Мілмаунт Хелскеар Лтд.;

ПЛІВА Хрватска д.о.о.

Місцезнаходження.

Вестсайд Бізнес Парк, Олд Кілміден Роуд, Ватерфорд, Ірландія;

Блок-7 Сіті Норт Бізнес Кампус, м. Стамаллен, графство Міт, Ірландія та 5-7 Наван Ентепрайз Сенте, Трім Роуд, графство Міт, Ірландія;

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.