

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100409
Разрешение №	63078-9, 19-07-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Екземестан Акорд 25 mg филмирани таблетки
Exemestane Accord 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg екземестан (*exemestane*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 90,40 mg манитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, маркирани с „E25” от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Екземестан е показан за адювантна терапия при жени след менопауза с положителен за естрогенни рецептори инвазивен ранен карцином на гърдата (early breast cancer, EBC) след първоначално адювантно лечение с тамоксифен в продължение на 2 – 3 години.

Екземестан е показан за лечение на напреднал карцином на гърдата при жени с естествено или предизвикано състояние на менопауза, чието заболяване е прогресирало след анти-естрогенно лечение. Не е демонстрирана ефикасност при пациенти с отрицателен статус за естрогенни рецептори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза Екземестан е една таблетка от 25 mg приета веднъж дневно, за предпочитане след хранене.

При пациенти с ранен карцином на гърдата, лечението с екземестан трябва да продължи до завършване на пълни пет години комбинирано последователно адювантно хормонално лечение (тамоксифен, следван от екземестан) или по-рано при поява на рецидив на тумора.

При пациенти с напреднал карцином на гърдата, лечението с екземестан трябва да продължи до доказана прогресия на тумора.

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).



Педиатрична популация

Не се препоръчва употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Екземестан таблетки е противопоказан при пациенти с данни за свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6, при жени преди менопауза и при бременни или кърмещи жени.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Екземестан не трябва да бъде прилаган при жени в пременопаузално ендокринно състояние. Следователно при клинична необходимост постменопаузалното състояние трябва да бъде потвърдено чрез изследване на нивата на LH, FSH и естрадиол.

Екземестан трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Екземестан е мощен естроген-понижаващ агент и след приложението му може да се наблюдава намаляване на костната минерална плътност (bone mineral density, BMD) и повишена честота на фрактури (вж. точка 5.1). При започване на адювантна терапия с екземестан при жени с остеопороза или с повишен риск от остеопороза трябва да се направи стандартно изследване на минералното съдържание на костите в началото на лечението, основавайки се на настоящите клинични ръководства и практики. При пациентите с напреднало заболяване, изследването на костната минерална плътност трябва да се оценява за всеки отделен случай. Въпреки че липсват адекватни данни, показващи ефектите от терапията при лечението на загубата на костна минерална плътност, причинена от екземестан, пациентите, лекувани с екземестан трябва да се наблюдават внимателно и при рискови пациенти трябва да започне лечение или профилактика на остеопорозата.

Преди започване на лечението с ароматазен инхибитор, по преценка трябва да се извърши рутинно изследване на нивата на 25-хидрокси витамин D, поради високата честота на тежък дефицит при жени с ранен рак на гърдата. Жените с недостиг на витамин D трябва да получават добавки с витамин D.

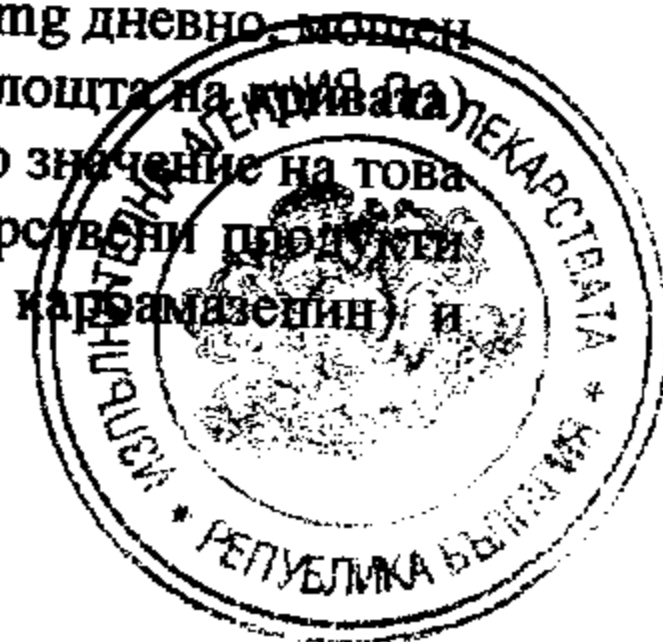
Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведените *in vitro* изследвания са показали, че лекарството се метаболизира чрез цитохром P450 CYP3A4 и алдокеторедуктазите (вж. точка 5.2) и не инхибира никой от главните CYP изоензими. В клинично фармакокинетично проучване специфичната инхибиция на CYP3A4 от кетоконазол не е довела до сигнификантни ефекти върху фармакокинетиката на екземестан.

В проучване за лекарствено взаимодействие с рифампицин в доза 600 mg дневно, мощен индуктор на CYP450, и еднократна доза от 25 mg екземестан, AUC (площта на кривата) на екземестан е намаляла с 54%, а C_{max} - с 41%. Тъй като клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено, едновременното приложение на лекарствени продукти като рифампицин, антиепилептични лекарства (напр. фенитоин и карбамазепин) и



билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*hypericum perforatum*), за които се знае, че индуцират CYP3A4, може да намали ефективността на екземестан.

Екземестан трябва да се използва внимателно с лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 и имат малка терапевтична ширина. Липсва клиничен опит за едновременна употреба на екземестан с други противоракови лекарства.

Екземестан не трябва да бъде прилаган едновременно с естроген-съдържащи лекарства, тъй като те биха анулирали неговото фармакологично действие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на екземестан по време на бременност. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) По тази причина екземестан е противопоказан при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали екземестан се отделя в кърмата. Екземестан не трябва да се прилага при жени, които кърмят.

Жени в перименопаузален статус или с детороден потенциал

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от адекватни средства против забременяване с жени, които имат потенциал да забременеят, включително жени, които са перименопаузални или които наскоро са станали постменопаузални, докато техният постменопаузален статус бъде изцяло затвърден (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Екземестан има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Съобщава се за замаяност, сомнолентност, отпадналост и виене на свят при употреба на екземестан. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че при поява на такива явления, техните физически и/или психически способности, необходими за работата с машини или шофиране с кола, могат да бъдат нарушени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Екземестан се е понасял добре във всички клинични проучвания, проведени с екземестан в стандартна доза от 25 mg дневно, като нежеланите събития обичайно са били леки до умерени.

Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е била 7,4% при пациенти с ранен карцином на гърдата, провеждащи адювантно лечение с екземестан след първоначалното адювантно лечение с тамоксифен. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (22%), артралгия (18%) и умора (16%).

Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции е била 2,8% в общата популация пациенти с напреднал карцином на гърдата. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (14%) и гадене (12%).

Повечето нежелани лекарствени реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последствия на естрогенната депривация (напр. горещи вълни).



Докладваните нежелани лекарствени реакции от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системо-органи класове и по честота.

Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:	
Много чести	Левкопения (**)
Чести	Тромбоцитопения (**)
С неизвестна честота	Намален брой на лимфоцитите (**)
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето:	
Чести	Анорексия
Психични нарушения:	
Много чести	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система:	
Много чести	Главоболие, замаяност
Чести	Синдром на карпалния канал, парестезия
Редки	Сънливост
Съдови нарушения:	
Много чести	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения:	
Много чести	Коремни болки, гадене
Чести	Повръщане, диария, запек, диспепсия
Хепатобилиарни нарушения:	
Редки	Хепатит ^(†) , холестатичен хепатит ^(†)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	
Много чести	Хиперхидроза
Чести	Алопеция, обрив, уртикария, сърбеж
Редки	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (†)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	
Много чести	Ставни и мускулно-скелетни болки (*)
Чести	Остеопороза, фрактури
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	
Много чести	Болка, отпадналост
Чести	Периферен оток, астения
Изследвания	



Много често	Повишени чернодробни ензими, повишен билирубин в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта
-------------	--

(*) Включва: артралгия и по-рядко болка в крайниците, остеоартрит, болки в гърба, артрит, миалгия и скованост на ставите

(**) При пациенти с напреднал рак на гърдата, тромбоцитопения и левкопения са съобщавани рядко. Спорадично се наблюдава намаляване на лимфоцитите в приблизително 20% от пациентите, получаващи екземестан, особено при пациенти с предшестваща лимфопения; въпреки това средните стойности на лимфоцитите при тези пациенти не се променят значително с течение на времето и не се наблюдава съответстващо увеличението на вирусните инфекции. Тези ефекти не са наблюдавани при пациенти, лекувани от рак на гърдата.

(†) Честотата е изчислена на принципа на 3/X

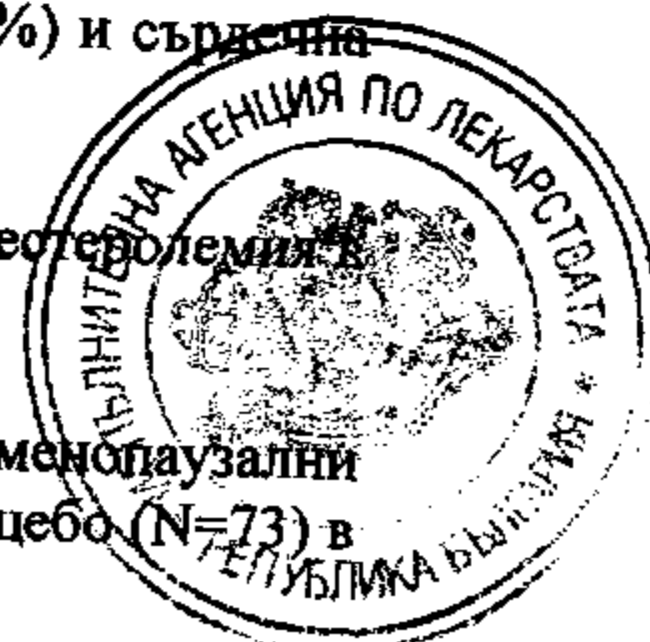
Таблицата по-долу представя честотата на предварително определените нежелани събития и заболявания в проучване за ранен рак на гърдата (Intergroup Exemestane Study, IES), независимо от причинно-следствената връзка, които са съобщени при пациенти, получаващи изпитваната терапия и до 30 дни след спиране на изпитваната терапия.

Нежелани събития и заболяване	Екземестан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Гопли вълни	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Отпадналост	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Главоболие	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Безсъние	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Повишено потене	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Гинекологични	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Замайване	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Гадене	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Остеопороза	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Вагинално кървене	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Друг първичен рак	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Повръщане	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Зрителни нарушения	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Тромбоемболизъм	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Остеопоротична фрактура	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Миокарден инфаркт	13 (0,6%)	4 (0,2%)

В проучването IES честотата на исхемичните сърдечни събития в терапевтичните рамена с екземестан и тамоксифен е била съответно 4,5% спрямо 4,2%. Не е била отбелязана сигнификантна разлика за някое отделно сърдечно-съдово събитие, включително хипертония (9,9% спрямо 8,4%), инфаркт на миокарда (0,6% спрямо 0,2%) и сърдечна недостатъчност (1,1% спрямо 0,7%).

В проучването IES, екземестан е свързан с по-голяма поява на хиперхолестеролемия в сравнение с тамоксифен (3,7% срещу 2,1%).

В отделно, двойно-сляпо, рандомизирано проучване на нискорискови постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата, лекувани с екземестан (N=73) или плацебо (N=73) в



продължение на 24 месеца, екземестан е свързан със средно 7-9% намаление в плазмения HDL-холестерол срещу 1% на плацебо. Също така е имало 5-6% намаление на аполипопротеин A1 в групата на екземестан срещу 0-2% за плацебо. Ефектът върху други анализирани липидни параметри (общ холестерол, LDL холестерол, триглицериди, аполипопротеин B и липопротеин A) бил много подобен в двете групи на лечение. Клиничната значимост на тези резултатите не е ясна.

В проучването IES е наблюдавана язва на стомаха с малко по-висока честота в рамото с екземестан в сравнение с тамоксифен (0,7% срещу 0,1%). По-голямата част от пациентите на екземестан с язва на стомаха са получавали съпътстващо лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и/или са имали предходна анамнеза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Проведени са клинични изпитвания с екземестан, прилаган в еднократна доза до 800 mg на здравни доброволки и до 600 mg дневно на жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата. Тези дозировки са понасяни добре. Еднократната доза екземестан, която би могла да доведе до животозастрашаващи симптоми, не е известна. При плъхове и кучета смъртни случаи са наблюдавани след еднократни перорални дози, еквивалентни съответно на 2000 и 4000 пъти по-големи от препоръчителната доза при човек, определена на базата на mg/m^2 . Липсва специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично. Показани са общи поддържащи грижи, включително често мониториране на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.

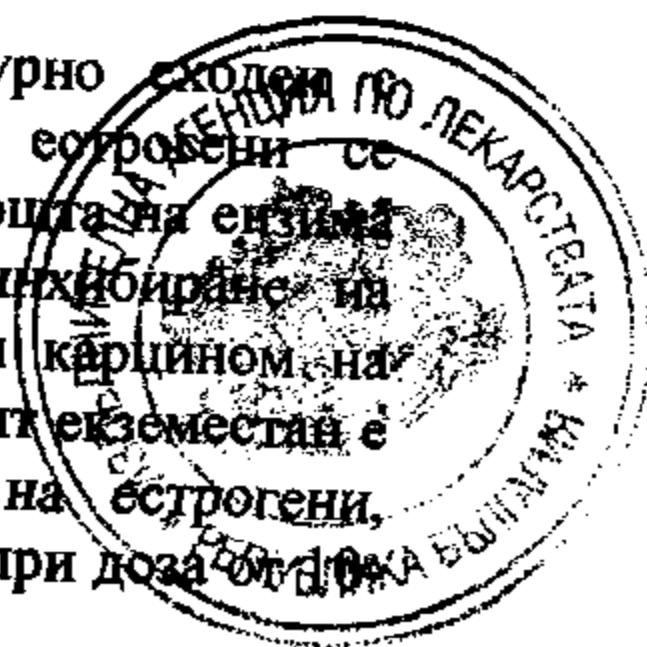
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: стероиден ароматазен инхибитор, антинеопластично средство
ATC: L02BG06

Механизъм на действие

Екземестан е необратим стероиден ароматазен инхибитор, структурно сходен с естествен субстрат андростендион. При жени след менопауза екземестан се произвеждат главно чрез превръщане на андрогени в естрогени с помощта на ензима ароматаза в периферните тъкани. Естрогенната депривация чрез инхибиране на ароматазата е ефективно и селективно лечение на хормон-зависимия карцином на гърдата при жени след менопауза. При жени след менопауза пероралният екземестан е довел до сигнификантно понижени на серумните концентрации на естрогени, започващо при доза 5 mg и достигащо до максимална супресия (>90%) при доза от 10 mg.



25 mg. При пациенти с карцином на гърдата след менопауза, лекувани с дневна доза от 25 mg, ароматизацията в целия организъм е намаляла с 98%.

Екземестан не притежава прогестогенна или естрогенна активност. Леко изразена андрогенна активност, вероятно дължаща се на неговото 17-хидропроизводно, е наблюдавана главно при високи дози. В проучвания с многократно дневно дозиране екземестан не е показал доловими ефекти върху надбъбречната биосинтеза на кортизол или алдостерон, измерени преди или след стимулация с АСТН (аденокортикотропен хормон), което показва неговата селективност по отношение на другите ензими, участващи в стероидогенезата.

Вследствие на това не се налага заместително лечение с глюкокортикоиди или минералкортикоиди. Даже и при ниски дози е наблюдавано леко, независимо от дозата повишение на серумните концентрации на LH и FSH: този ефект, обаче, е очакван за фармакологичния клас и вероятно е резултат от обратната връзка на хипофизно ниво, дължаща се на понижението на естрогенните нива, което стимулира хипофизната секреция на гонадотропини, дори и при жени след менопауза.

Клинична ефикасност и безопасност

Адjuвантна терапия на ранен карцином на гърдата

В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване (IES) проведено при 4724 пациенти след менопауза с положителен за естрогенни рецептори или неизяснен първичен карцином на гърдата, тези от тях, които са останали без болестни прояви след провеждане на адjuвантно лечение с тамоксифен за 2 до 3 години, са били рандомизирани да получават 3 до 2 години екземестан (25 mg/ден) или тамоксифен (20 или 30 mg/ден), за да завършат пълния 5-годишен период на хормонално лечение.

Изпитване IES със среден срок на проследяване от 52 месеца

След лечение със средна продължителност около 30 месеца и среден срок на проследяване около 52 месеца, резултатите са показали, че последващото лечение с екземестан след 2 до 3 години адjuвантна терапия с тамоксифен, е довело до клинично и статистически значимо по-добра преживяемост без прояви на заболяване (disease-free survival, DFS) в сравнение с продължаване на лечението с тамоксифен. Анализът е показал, че в рамките на периода на наблюдение в това проучване, екземестан е намалил риска от рецидив на карцинома на гърдата с 24% спрямо тамоксифен (коефициент на риска (hazard ratio) 0,76; $p=0,00015$). По-благоприятният ефект на екземестан спрямо тамоксифен по отношение на преживяемост без прояви на заболяване е бил явен, независимо от степента на засягане на лимфните възли или предшестваща химиотерапия.

Екземестан е довел и до сигнификантно понижение на риска от рак на контралатералната гърда (коефициент на риска (hazard ratio) 0,57, $p=0,04158$).

Наблюдавана е тенденция за подобрена обща преживяемост за екземестан в цялата проучвана популация (222 смъртни случая) в сравнение с тамоксифен (262 смъртни случая) с коефициент на риска 0,85 (log-rank тест: $p = 0,07362$), което представлява намаление с 15% на риска от смърт в полза на екземестан. Наблюдавано е статистически значимо намаление с 23% на риска от смърт (коефициент на риска за общата преживяемост 0,77; квадратен тест на Wald χ^2 : $p=0,0069$) за екземестан в сравнение с тамоксифен при адаптиране за предварително определените - прогностични фактори (т.е. естрогенно рецепторен (ER) статус, статус на лимфните възли, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗТ (хормонозаместителна терапия) и употреба на бифосфонати).



Основни резултати от 52-месечно проследяване на ефикасността при всички пациенти (популация за лечение – intention to treat population) и естроген-рецептор позитивни пациенти

Крайна цел	Екземестан	Тамоксифен	Коефициент на риска (95% CI)	стойност*
Популация	Събития /N (%)	Събития /N (%)		
Преживяемост без заболяване^a				
Всички пациенти	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ пациенти	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Контралатерален рак на гърдата				
Всички пациенти	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ пациенти	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Преживяемост без рачна гърдата^b				
Всички пациенти	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ пациенти	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Дългосрочна преживяемост без рецидив^c				
Всички пациенти	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ пациенти	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Обща преживяемост^d				
Всички пациенти	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ пациенти	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank тест; ER+ пациенти = естроген-рецептор позитивни пациенти;

^a Преживяемостта без заболяване (disease-free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, контралатерален рак на гърдата или смърт от рак на гърдата;

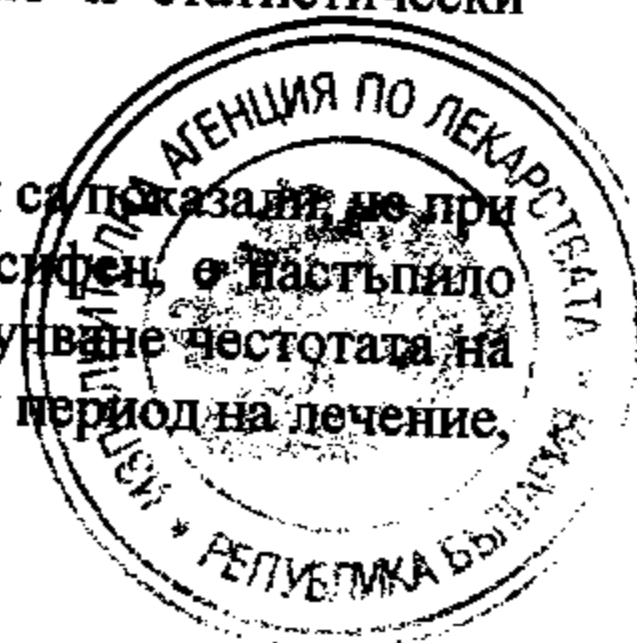
^b Преживяемостта без рак на гърдата (breast cancer free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, контралатерален рак на гърдата или смърт от рак на гърдата;

^c Дългосрочната преживяемост без рецидив (distant recurrence free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив или смърт от рак на гърдата;

^d Общата преживяемост (overall survival) се определя според смъртта от каквато и да е причина.

В допълнителен анализ на подгрупата пациенти положителни за естрогенни рецептори или с неизвестен статус, неадаптираният коефициент на риска за обща преживяемост е бил 0,83 (log-rank тест: $p=0,04250$), което представлява клинично и статистически значимо намаление с 17% на риска от смърт.

Резултатите от подпроучването на IES оценяващо костните промени са показали, че при жени, лекувани с екземестан след 2 до 3 години лечение с тамоксифен, е настъпило умерено намаление на костната минерална плътност. В цялото проучване честотата на фрактурите в резултат на терапията, оценена по време на 30-месечен период на лечение,



е била по-висока при пациенти, лекувани с екземестан, в сравнение с тамоксифен (съответно 4,5% и 3,3%, $p=0,038$).

Резултатите от подпроучването на IES върху ендометриума показват, че след двугодишно лечение, е настъпило средно намаление с 33% на дебелината на ендометриума при пациентите, лекувани с екземестан, без изразена разлика при пациентите, лекувани с тамоксифен. Задебеляването на ендометриума, докладвано в началото на проучването, е претърпяло обратно развитие към нормализация ($< 5 \text{ mm}$) при 54% от пациентите, лекувани с екземестан.

Изпитване IES със среден срок на проследяване от 87 месеца

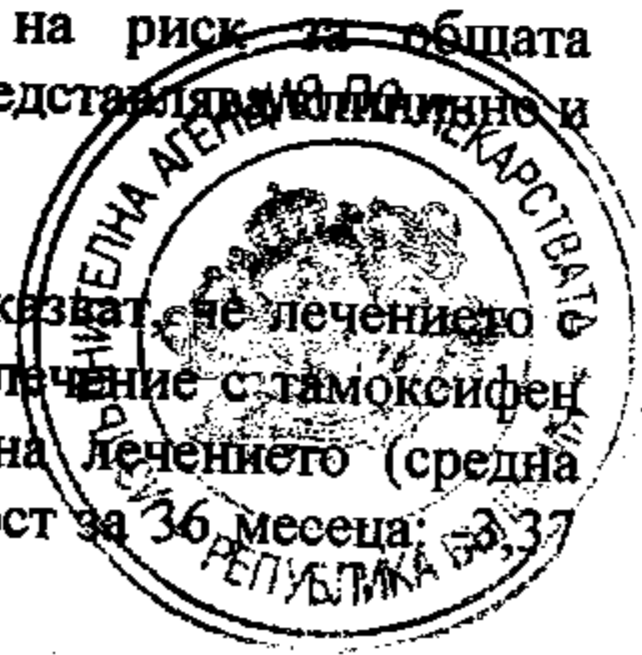
Резултатите след лечение със средна продължителност около 30 месеца и проследяване със средна продължителност около 87 месеца показват, че секвентната терапия с екземестан, след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен, е свързана с клинично и статистически значимо подобрене на преживяемостта без прояви на заболяването (disease-free survival, DFS), в сравнение с продължение на лечението с тамоксифен. Резултатите са показали, че по време на проследявания период по проучването, екземестан е понижил риска от рецидив на рак на млечната жлеза с 16% в сравнение с тамоксифен (коефициент на риска 0,84; $p = 0,002$).

Като цяло, благоприятният ефект на екземестан в сравнение с тамоксифен по отношение на DFS е бил очевиден без значение от статуса на лимфните възли или предхождащата химиотерапия, или хормонална терапия. Статистическата значимост не се поддържа в рамките на няколко подгрупи с малки размери на пробите. Те са показали тенденция в полза на екземестан при пациенти с повече от 9 положителни възела или предишна химиотерапия CMF. При пациенти с неизвестен статус на лимфните възли, друга предишна химиотерапия, както и неизвестен/липсваща статут на предишна хормонална терапия, се наблюдава без тенденция в полза на тамоксифен, която няма статистическа значимост.

В допълнение, екземестан сигнификантно е увеличил преживяемостта без карцином на гърдата (коефициент на риска 0,82, $p = 0,00263$) и дългосрочната преживяемост без рецидиви (коефициент на риска 0,85; $p = 0,02425$). Екземестан също така е понижил риска от рак на контралатерален рак на гърдата, въпреки че в наблюдавания период на изпитването ефектът вече не е бил статистически значим (коефициент на риска 0,7; $p = 0,12983$). В цялата проучвана популация се наблюдава тенденция за подобрена преживяемост при екземестан (373 смъртни случая) спрямо тамоксифен (420 смъртни случая) с коефициент на риска 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), представляваща 11% понижение на риска от смърт в полза на екземестан. При адаптиране по отношение на предварително определените прогностични фактори (т.е., ER статус, нодален статус, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗТ (хормонозаместителна терапия) и употреба на бифосфонати), за екземестан се наблюдава статистически значимо намаляване на риска от смърт с 18% (коефициент на риска за общата преживяемост 0,82; квадратен тест на Wald chi: $p = 0,0082$) в сравнение с тамоксифен, в цялата проучвана популация.

При допълнителен анализ на подгрупата пациенти с положителен или неизвестен за естрогенни рецептори статус, нерегулираният коефициент на риск за общата преживяемост е бил 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), като това представлява статистически значимо понижаване на риска от смърт със 14%.

Резултатите от подпроучване, оценяващо костните промени, показват, че лечението с екземестан за период 2-3 години, последвано от 3 до 2 години лечение с тамоксифен повишава загубата на костна минерална плътност по време на лечението (средна промяна в % от изходната стойност за костна минерална плътност за 36 месеца: 3,37).



[гръбнак], -2,96 [проксимален фемур (total hip)] за екземестан и -1,29 [гръбнак], -2,02 [проксимален фемур (total hip)] за тамоксифен). До края на 24-месечния период на проследяване обаче, е имало минимални разлики между отделните рамена по отношение на промяната на костната минерална плътност от изходната стойност, като рамото на тамоксифен е имало малко по-голяма крайна редуция на BMD на всички места (средна промяна в % от изходната стойност за BMD за 24 месеца - 2,17 [гръбнак], -3,06 [проксимален фемур (total hip)] за екземестан и -3,44 [гръбнак], -4,15 [проксимален фемур (total hip)] за тамоксифен.

Общият брой фрактури, съобщавани по време на лечението и по време на проследяването, е бил значимо по-голям в групата на екземестан, отколкото на тамоксифен (169 [7,3%] срещу 122 [5,2%]; $p = 0,004$), но без разлика в броя на фрактурите, отчетени като остепоротични.

IES 119-месечно окончателно проследяване

Резултатите след лечение със средна продължителност около 30 месеца и проследяване със средна продължителност около 119 месеца показват, че секвентната терапия с екземестан, след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен, е свързана с клинично и статистически значимо подобрене на DFS, в сравнение с продължение на лечението с тамоксифен. Анализът е показал, че през проследявания период на проучването, екземестан е понижил риска от рецидив на рак на гърдата с 14% в сравнение с тамоксифен (коefficient на риска 0,86; $p = 0,00393$). Благоприятният ефект на екземестан в сравнение с тамоксифен по отношение на DFS е очевиден, независимо от статуса на лимфните възли или предхождаща химиотерапия.

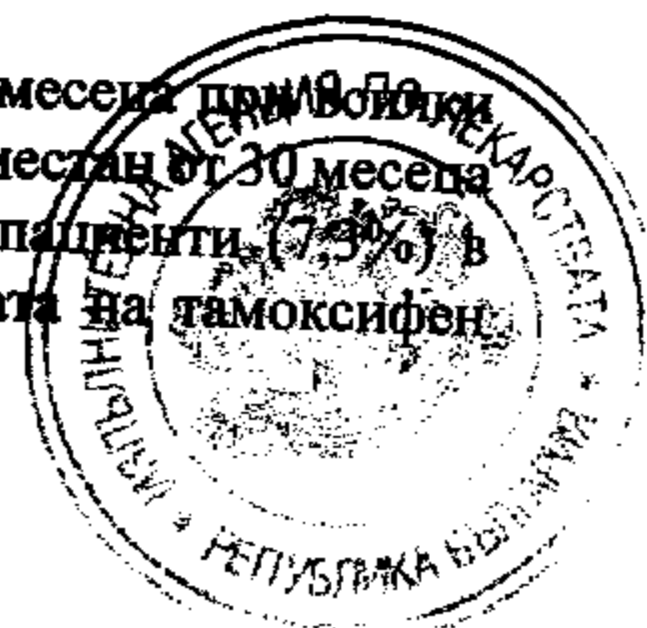
Екземестан също така сигнификантно е удължил преживяемостта без рак на гърдата (коefficient на риска 0,83; $p < 0,00152$) и дългосрочната преживяемост без рецидив (коefficient на риска 0,86; $p = 0,02213$). Екземестан също така намалява риска от контралатерален рак на гърдата; ефектът обаче вече не е статистически значим (коefficient на риска 0,75; $p = 0,10707$).

В цялата проучвана популация, общата преживяемост не е статистически различна между двете групи, като в групата на екземестан са настъпили 467 смъртни случая (19,9%), а 510 смъртни случая (21,5%) са настъпили в групата на тамоксифен (коefficient на риска 0,91; $p = 0,15737$, без корекция за многократно тестване). За подгрупата пациенти с положителен или неизвестен статус на естрогенния рецептор, нерегулираното съотношение на обща преживяемост е 0,89 (log-rank тест: $p = 0,07881$) в групата на екземестан по отношение на групата с тамоксифен.

В цялата проучвана популация е наблюдавано статистически значимо 14% намаление на риска от смърт (коefficient на риска за общата преживяемост 0,86; квадратен тест на Wald χ^2 : $p = 0,0257$) за екземестан в сравнение с тамоксифен при коригиране на предварително определени прогностични фактори, т.е. ER статус, състояние на лимфните възли, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗТ и на бифосфонати).

При пациентите, лекувани с екземестан, е наблюдавана по-ниска честота на други първични карциноми (с изключение на рак на гърдата) в сравнение с пациентите, лекувани само с тамоксифен (9,9% спрямо 12,4%).

В основното проучване, което е имало средно проследяване от 119 месеца при всички участници (0 - 163,94) и средна продължителност на лечението с екземестан от 30 месеца (0 - 40,41), е била съобщена честота на костни фрактури при 169 пациенти (7,3%) в групата на екземестан, в сравнение с 122 (5,2%) пациенти в групата на тамоксифен ($p=0.004$).



Резултати за ефикасност от изпитване IES при жени в постменопауза с ранен рак на гърдата (ITT)				
	Брой събития/N		Коефициент на риска	
	Екземестан	Тамоксифен	Коефициент на риска	р-стойност
30-месечна медиана на лечение и 34,5-месечна медиана на проследяване				
Преживяемост без заболяване ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Преживяемост без рак на гърдата ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Контралатерален рак на гърдата ^c	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Дългосрочна преживяемост без рецидив ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Обща преживяемост ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
30-месечна медиана на лечение и 52-месечна медиана на проследяване				
Преживяемост без заболяване ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Преживяемост без рак на гърдата ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Контралатерален рак на гърдата ^c	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Дългосрочна преживяемост без рецидив ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Обща преживяемост ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
30-месечна медиана на лечение и 87-месечна медиана на проследяване				
Преживяемост без заболяване ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Преживяемост без рак на гърдата ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Контралатерален рак на гърдата ^c	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Дългосрочна преживяемост без рецидив ^c	353	409	0,85 ((95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Обща преживяемост ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	



30-месечна медиана на лечение и 119-месечна медиана на проследяване				
Преживяемост без заболяване ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Преживяемост без рак на гърдата ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Контралатерален рак на гърдата ^c	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Дългосрочна преживяемост без рецидив ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Обща преживяемост ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = доверителен интервал; IES = Муждугрупово Изпитване на Екземестан (Intergroup Exemestane Study); ITT = намерение за лечение (intention-to-treat).

^a Преживяемостта без заболяване (disease-free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, контралатерален рак на гърдата или смърт от рак на гърдата;

^b Преживяемостта без рак на гърдата (breast cancer free survival) се определя при първата поява на локален или отложен рецидив, контралатерален рак на гърдата или смърт от рак на гърдата;

^c Дългосрочната преживяемост без рецидив (distant recurrence free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив или смърт от рак на гърдата;

^d Общата преживяемост (overall survival) се определя според смъртта от каквато и да е причина.

Лечение на напреднал карцином на гърдата

В рандомизирано, наблюдавано от независима експертна комисия, контролирано клинично проучване, екземестан в дневна доза от 25 mg е показал статистически значимо удължаване на преживяемостта, времето до настъпване на прогресия (time to progression, TTP), времето за неуспех на лечението (time to treatment failure, TTF), в сравнение със стандартното хормонално лечение с мегестрол ацетат при жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата, който е прогресирал след или по време на лечение с тамоксифен като адювантна терапия или като лечение от първа линия при напреднало заболяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение на екземестан таблетки, екземестан се абсорбира бързо. Фракцията от дозата, абсорбирана от стомашно-чревния тракт, е висока. Абсолютната бионаличност при човек е неизвестна, въпреки че се очаква да бъде ограничена от изразен ефект на първо преминаване през черния дроб. Подобен ефект е довел до абсолютна бионаличност от 5% при плъхове и кучета. След еднократна доза от 25 mg максималните плазмени концентрации от 18 ng/mL се достигат след 2 часа. Приемът по време на хранене повишава бионаличността с 40%.

Разпределение:

Обемът на разпределение на екземестан, без корекция за пероралната бионаличност, е около 20000 l. Кинетиката е линейна и терминалното време на полуживот е 24 часа.



Свързването с плазмените протеини е 90% и е независимо от концентрацията. Екземестан и неговите метаболити не се свързват с еритроцитите. Екземестан не кумулира по неочакван начин след многократно дозиране.

Елиминирание:

Екземестан се метаболизира чрез окисление на метиленовата група на 6-та позиция от СУР 3A4 изоензима и/или редукция на 17-кетогрупата от алдокеторедуктазата, последвани от конюгиране. Клирънсът на екземестан е около 500 l/h без корекция на пероралната бионаличност.

Метаболитите са неактивни или инхибирането на ароматазата е по-слабо от това на изходното съединение.

Количеството, което се екскретира непроменено в урината, е 1% от дозата. В урината и изпражненията за една седмица се елиминират еднакви количества (40%) of ¹⁴C-белязан екземестан.

Специални популации:

Възраст:

Не е наблюдавана сигнификантна корелация между системната експозиция на екземестан и възрастта на индивидите.

Бъбречно увреждане:

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30$ ml/min) системната експозиция към екземестан е била 2 пъти по-висока, отколкото при здрави доброволци.

Предвид профила на безопасност на екземестан не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане:

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, експозицията на екземестан е 2-3 пъти по-висока, отколкото при здрави доброволци. Предвид профила на безопасност на екземестан не се счита за необходимо коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични изпитвания: Данните в проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета могат най-общо да бъдат отпадени на фармакологичната активност на екземестан като ефекти върху репродуктивни и аксесорни органи. Други токсикологични ефекти (върху черния дроб, бъбрека или централната нервна система) са били наблюдавани само при експозиция, преценена като достатъчно надхвърляща максималната експозиция при човек и показваща несъществено значение за клиничната практика.

Мутагенност: Екземестан не е бил генотоксичен при бактерии (тест на Ames), при V79 клетки от китайски хамстер, при хепатоцити от плъх или при миша микронуклеарна проба. Въпреки че екземестан се е оказал кластогенен при лимфоцити *in vitro*, той не е бил кластогенен при две *in vivo* проучвания.

Репродуктивна токсичност: Екземестан е бил ембриотоксичен за плъхове и зайци при нива на системна експозиция, сходни с тези, получени при хора след прилагане на доза 25 mg/ден. Не е имало данни за тератогенност.

Карциногенност: В двугодишно проучване за карциногенност при женски плъхове не е била наблюдавана свързана с лечението поява на тумори. При мъжки плъхове проучването е приключило на 92-та седмица, поради ранна смърт от хронична нефропатия. В двугодишно проучване за карциногенност при мъжки е било наблюдавано повишаване на честотата на чернодробни неоплазми в двата пола при



средните и високите дози (150 и 450 mg/kg/ден). Счита се, че тези резултати са свързани с индукцията на чернодробните микрозомни ензими, ефект, наблюдаван при мишки, но не и в клинични проучвания. При прилагане на високата доза (450 mg/kg/ден) се отбелязва нарастване на честотата на аденомите на бъбречните тубули при мишки от мъжки пол. Тази промяна се счита за видово- и полово-специфична и е настъпвала при доза, която съответства на 63 пъти по-голяма експозиция от тази, която настъпва в терапевтични дози при човека. Нито един от тези наблюдавани ефекти не се счита за клинично съответстващ на лечението на пациенти с екземестан.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол
Микрокристална целулоза
Кросповидон
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Хипромелоза Е5
Полисорбат 80
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза бср (Е464)
Макрогол (400)
Титанов диоксид (Е 171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Екземестан таблетки от 25 mg са опаковани в бял матов PVC/PVdC-Alu блистер.

Размер на опаковката:

15, 20, 28 30, 90, 98, 100 и 120 таблетки в блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100409

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24.06.2010 г.
Дата на последно подновяване: 13.04.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2023 г.

