

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000458
Разрешение №	BG/MMP-58707
Издателство №	14-04-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АРОМАЗИН 25 mg обвити таблетки
Aromasin 25 mg coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: екземестан (*exemestane*)

Всяка обвита таблетка съдържа 25 mg екземестан.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 30,2 mg захароза и 0,003 mg метил парахидроксибензоат (E218).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

Кръгла, двойноизпъкнала, белезникаво бяла обвита таблетка, маркирана от едната страна със 7663.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Екземестан е показан за адювантно лечение при жени след менопауза с положителен за естрогенни рецептори инвазивен ранен карцином на гърдата 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. Няма установена ефикасност при пациенти с отрицателен статус за естрогенни рецептори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни пациенти и пациенти в напреднала възраст

Препоръчаната 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 момента, когато е 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 активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, 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 пременопаузален ендокринен статус. По тази причина, 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 се наблюдава намаление на костната минерална плътност и повишена честота на фрактури (вж. точка 5.1). При започване на адювантно лечение с екземестан при жени с остеопороза или с повишен риск от остеопороза трябва да се направи изследване на костната минерална плътност в началния момент на лечението съгласно текущите клинични указания и практика. При пациентки с напреднало заболяване трябва да се изследва костната минерална плътност (BMD) според случая. Въпреки липсата на достатъчно данни, установяващи терапевтичния ефект при лечение на загубата на костна минерална плътност, причинена от екземестан, лекуваните с него трябва да бъдат внимателно наблюдавани и при рисковите пациенти да започне лечение или профилактика на остеопорозата.

Преди започване на лечение с ароматазни инхибитори трябва да се обмисли извършването на стандартно изследване на нивата на 25-хидроксивитамин D поради широкото разпространение на тежка витамин-D недостатъчност при жените с ранен карцином на гърдата (EBC). Жените с недостатъчност на витамин D трябва да приемат добавки, които го съдържат.

Екземестан таблетки съдържа захароза и не трябва да бъде прилаган при пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит.

Екземестан таблетки съдържа метил парахидроксибензоат, който може да предизвика алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Екземестан таблетки 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 CYP 3A4 и алдокеторедуктазите (вж. точка 5.2) и не инхибира никой от главните CYP изоензими. В клинично фармакокинетично проучване специфичната инхибиция на CYP 3A4 от кетоконазол не е довела до сигнификантни ефекти върху фармакокинетиката на екземестан.

В проучване за взаимодействие с рифампицин, мощен индуктор на CYP450, в доза 600 mg дневно, и еднократна доза от 25 mg екземестан AUC (площта под кривата) на екземестан намаляла с 54%, а C_{max} – с 41%. Тъй като клиничното значение на това взаимодействие 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 СУР 3А4, може да намали ефективността на екземестан.

Екземестан трябва да се използва внимателно с лекарства, които се метаболизират чрез СУР3А4 и имат малка терапевтична ширина. Липсва клиничен опит за едновременна употреба на АРОМАЗИН с други противоракови лекарства.

Екземестан не трябва да бъде приеман 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 АРОМАЗИН 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 екскретира в кърмата при хора. екземестан не трябва да бъде прилаган при жени, които кърмят.

Жени в перименопауза или със запазени детеродни функции

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от адекватна контрацепция с жени, които имат потенциал да забременеят, включително жени, които са в перименопауза или наскоро са навлезли в постменопауза, докато техният постменопаузален статус не бъде напълно установен (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщават се за замаяност, сомнолентност, отпадналост и виене на свят при употреба на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че при поява на такива събития могат да бъдат нарушени техните физически и/или психически способности, необходими за работа с машини или шофиране на кола.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

АРОМАЗИН е бил понасян добре във всички клинични проучвания, проведени с него в стандартна доза от 25 mg/ден, 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 начално адювантно лечение с тамоксифен. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (22%), артралгия (18%) и уморяемост (16%).

В общата популация пациенти с напреднал карцином на гърдата честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции е била 2,8%. 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).

Съобщаваните при клиничните проучвания и след пускането на пазара нежелани събития са изброени по-долу по системо-органични класове и по честота.



Според честота те се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), 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 Понижен общ брой лимфоцити^(**)

Нарушения на имунната система

Нечести Свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести Апорексия

Психични нарушения:

Много чести Депресия, безсъние

Нарушения на нервната система:

Много чести Главоболие, замаяност
Чести Синдром на карпалния тунел, парестезия
Редки Сомнолентност

Съдови нарушения:

Много чести Горещи вълни

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести Болки в корема, 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 Болки в ставите и скелетната мускулатура^(*)
Чести Фрактура, остеопороза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести Болка, уморяемост
Чести Периферен оток, астения

Изследвания

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

(*) Включва: артралгия и по-рядко болка в крайника, остеоартрит, болка в гърба, артрит, мускулна скованост в ставите.

(**) Тромбоцитопения и левкопения се съобщават рядко при пациенти с напреднал лимфом в гърдата. Спорадично понижаване на лимфоцитите се наблюдава при около 20% от пациентите, приемащи екземестан, особено при тези с предшестваща лимфопения; обаче средните стойности на



лимфоцитите при тези пациентки не се променят значително с времето и не се наблюдава съответно увеличение на вирусните инфекции. Тези ефекти не се наблюдават при пациентките, лекувани в проучванията при ранен карцином на гърдата.

Таблицата по-долу представя честотата на предварително определените нежелани събития и заболявания в проучването 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 заболявания	Екземестан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Топли вълни	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Уморяемост	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%)
Виене на свят	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%)
Остеолоротична 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 значима 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 се свързва с по-голяма честота на хиперхолестеринемия в сравнение с тамоксифен (3,7% спрямо 2,1%).

В отделно двойнослепо, рандомизирано проучване на постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата с висок риск, лекувани с екземестан (N=73) или плацебо (N=73) за 24 месеца, екземестан се асоциира с общо 7-9% средно понижение на плазмения HDL-холестерол спрямо увеличение от 1% при плацебо. Наблюдава се също 5-6% понижение на аполипопротеин А1 в групата на екземестан спрямо 0-2% за плацебо. Ефектът върху другите изследвани липидни показатели (общ холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, аполипопротеин-В и липопротеин-А) е много сходен в двете терапевтични групи. Клиничната значимост на тези резултати е неясна.

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Давид Бранков“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Проведени са клинични проучвания с екземестан, прилаган в еднократна доза до 800 mg на здрави доброволки и до 600 mg дневно на жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата. Тези дозировки са били понасяни добре. Еднократната доза екземестан, която би могла да доведе до животозастрашаващи симптоми, не е известна. При плъхове и кучета смъртни случаи са били наблюдавани след еднократни перорални дози, еквивалентни съответно на 2000 и 4000 пъти по-голяма 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
АТС код: L02BG06

Механизъм на действие

Екземестан е необратим стероиден ароматазен инхибитор, структурно сходен с естествения субстрат андростендион. При жени след менопауза естрогени се произвеждат главно чрез превръщане на андрогени в естрогени с помощта на ензима ароматаза в периферните тъкани. Естрогенната депривация чрез инхибиране на ароматазата с ефективно и селективно лечение на хормон-зависимия карцином на гърдата при жени след менопауза. При жени след менопауза пероралният екземестан е довел до сигнификантно понижение на серумните концентрации на естрогени, започващо при доза 5 mg и достигашо до максимална супресия (>90%) при доза от 10-25 mg. При пациенти с карцином на гърдата след менопауза, лекували 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 стероидогнезата.

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 естрогеновите нива, което стимулира хипофизната секреция на гонадотропини дори и при жени след менопауза.

Клинична ефикасност и безопасност

Адювантно лечение на ранен карцином на гърдата

В многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо проучване, проведено при 4 724 пациентки 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 адювантно лечение с тамоксифен за 2 до 3 години, са били рандомизирани да получават 3 до 5 години екземестан (25 mg/ден) или тамоксифен (20 или 30 mg/ден), за да завършат пълния 5-годишен период на хормонално лечение.



Осреднено 35-месечно проследяване

Резултатите от лечение със средна продължителност от около 27 месеца и проследяване средно около 35 месеца показват, че секвенциалната 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. Анализът е показал, че по време на проследявания период по проучването, екземестан е понижил риска от рецидив на рак на млечната жлеза с 31% в сравнение с тамоксифен (коефициент на риска 0,69; $p=0,00003$). Благоприятният ефект на екземестан в сравнение с тамоксифен по отношение на преживяемостта без прояви на заболяването е бил очевиден без значение от статуса на лимфните възли или предхождаща химиотерапия.

Екземестан също така сигнификантно понижава риска от карцином на контралатералната гърда (коефициент на риск 0,32; $p=0,0034$) и сигнификантно повишава преживяемостта без прояви на заболяването (коефициент на риск 0,65; $p<0,00001$) и дългосрочната преживяемост без рецидиви (коефициент на 0,70, $p = 0,00083$). По време на анализа, общата преживяемост не се различавала значимо при двете групи със 116 смъртни случая при групата на екземестан и 137 при групата на тамоксифен (коефициент на риск 0,86; $p = 0,23$).

При пациентите, лекувани с екземестан се наблюдава по-ниска заболеваемост от второ първично раково заболяване (не включващо рак на млечната жлеза), в сравнение с пациентите, лекувани с тамоксифен (2,2% към 3,5%).

Осреднено 52-месечно проследяване

След лечение със средна продължителност около 30 месеца и среден срок на проследяване около 52 месеца резултатите са показали, че последващо лечение с екземестан след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен е довело до клинично и статистически значимо увеличаване на преживяемостта 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 преживяемостта 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 карцином на контралатералната гърда (коефициент на риска (hazard ratio) 0,57, $p=0,04158$), сигнификантно повишена преживяемост без прояви на заболяване (коефициент на риск 0,76; $p=0,00041$) и дългосрочната преживяемост (коефициент на риск 0,83; $p<0,02621$).

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.

При подгрупата пациенти с положителен за естрогенни рецептори или с неизвестен статус, нерегулирания коефициент на риск за общата преживяемост е бил 0,83 (log-rank test: $p=0,04250$), като това представлява клинично и статистически значимо понижаване на риска от смърт със 17%.

Наблюдавано е статистически значимо понижаване на риска от смърт с 23% (коефициент на риска за общата преживяемост 0,77; квадратен тест на Wald chi: $p=0,0069$) за екземестан в сравнение с тамоксифен при адаптиране за предварително определените прогностични фактори (т.е. ER статус, статус на лимфни възли, предшестваща химиотерапия, употреба на бифосфонати) (хормоно-заместителна терапия) и употреба на бифосфонати).



При пациентите, лекувани с екземестан се наблюдава по-ниска заболеваемост от второ първично раково заболяване (не включващо рак на млечната жлеза), в сравнение с пациентите, лекувани с тамоксифен (3,6% спрямо 5,3%).

Резултатите от подпроучване 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 mm) при 54% от пациентите, лекувани с екземестан.

Осреднено 87-месечно проследяване

Резултатите след лечение със средна продължителност около 30 месеца и проследяване със средна продължителност около 87 месеца показват, че секвенциалната 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.

Анализът е показал, 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; $p=0,002$).

Благоприятният ефект на екземестан в сравнение с тамоксифен по отношение на преживяемостта без прояви на заболяването е бил очевиден без значение от статуса на лимфните възли или предхождаща химиотерапия.

Екземестан сигнификантно е увеличил преживяемостта без карцином на гърдата (коефициент на риск 0,82, $p=0,00263$) и дългосрочната преживяемост без рецидиви (коефициент на риск 0,85; $p=0,02425$).

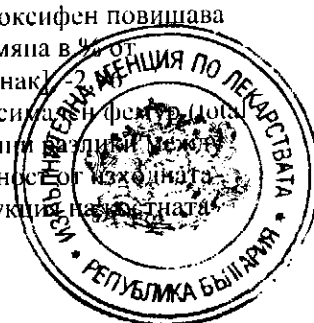
Екземестан също така понижава риска от карцином на контралатералната гърда, въпреки това, ефектът вече не е бил статистически значим (коефициент на риск 0,74, $p=0,12983$).

При цялата проучвана популация се наблюдава тенденция за подобрена обща преживяемост при екземестан (373 смъртни случая) спрямо тамоксифен (420 смъртни случая) с коефициент на риск 0,89 (log rank test: $p=0,08972$), представляваща 11% понижение на риска от смърт в полза на екземестан. При подгрупата с положителен за естрогенни рецептори резултат или неизвестен статус, нерегулирания коефициент на риск за общата преживяемост е бил 0,86 (log-rank test: $p=0,04262$), като това представлява клинично и статистически значимо понижаване на риска от смърт със 14%.

При цялата изпитвана популация е наблюдавано статистически значимо понижаване на риска от смърт с 18% (коефициент на риска за общата преживяемост 0,82; квадратен тест на Wald χ^2 : $p=0,0082$) за екземестан в сравнение с тамоксифен при адаптиране за предварително определените прогностични фактори (т.е. ER статус, статус на лимфни възли, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗГ (хормоно-заместителна терапия) и употреба на бифосфонати).

При пациентите, лекувани с екземестан е наблюдавана по-ниска заболеваемост от втори първичен рак (не включващ рак на млечната жлеза), в сравнение с пациентите, лекувани само с тамоксифен (5,6% към 7,6%).

Резултатите от подпроучване оценяващо костните промени, показват, че лечението с екземестан за период 2-3 години, последван 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], -3,37 [проксимален фемур (total hip)] за екземестан и -1,29 [гръбнак], -2,02 [проксимален фемур (total hip)] за тамоксифен). До края на периода на проследяване 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 редукция на костната



минерална плътност на всички места (средна промяна в % от изходната стойност за костна плътност 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.

119-месечно окончателно проследяване в IES (Intergroup Exemestane Study)

След лечение с медианна продължителност около 30 месеца и медианен срок на проследяване около 119 месеца резултатите са показали, че последващо лечение с екземестан след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен е довело до клинично и статистически значимо увеличаване на DFS в сравнение с продължение 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 14% спрямо тамоксифен (коэффициент на риска 0,86, $p=0,00393$). По-благоприятният ефект на екземестан спрямо тамоксифен по отношение на DFS е бил очевиден без значение от статуса на лимфните възли или предхождаща химиотерапия.

Екземестан сигнификантно е увеличил преживяемостта без заболяване от карцином на гърдата (коэффициент на риск 0,83, $p < 0,00152$) и дългосрочната преживяемост без рецидиви (коэффициент на риска 0,86; $p=0,02213$). Екземестан също така понижава риска от карцином на контралатералната гърда, въпреки това, ефектът вече не е бил статистически значим (коэффициент на риска 0,75, $p=0,10707$).

При цялата проучвана популация общата преживяемост не е била статистически различна между двете групи с 467 смъртни случая (19,9%) в групата на екземестан и 510 смъртни случая (21,5%) в групата на тамоксифен (коэффициент на риска 0,91, $p=0,15737$, без преизчисляване за множество тестове). При подгрупа от пациенти с положителен за естрогенни рецептори резултат или неизвестен статус коэффициентът на риск за общата преживяемост без преизчисляване е бил 0,89 (log-rank test: $p=0,07881$) в групата на екземестан спрямо групата с тамоксифен.

При цялата проучвана популация е било наблюдавано статистически значимо понижаване на риска от смърт с 14% (коэффициент на риска за общата преживяемост 0,86; квадратен тест на Wald chi: $p=0,0257$) за екземестан в сравнение с тамоксифен с преизчисляване за предварително определените прогностични фактори (т.е. естроген рецепторен (ER) статус, статус на лимфни възли, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗТ и употреба на бифосфонати).

При пациентите, лекувани с екземестан, е наблюдавана по-ниска заболяемост от втори първичен рак (невключващ карцином на гърдата), в сравнение с пациентите, лекувани само с тамоксифен (9,9% спрямо 12,4%).

В основното проучване, което е било с медианна продължителност на проследяване при всички участници от 119 месеца (0–163,94) и медианен период на лечение с екземестан от 30 месеца (0–40,41), честотата на костните фрактури е била съобщена при 169 (7,3%) пациенти в групата с екземестан в сравнение със 122 (5,2%) пациенти в групата с тамоксифен ($p=0,004$).

Резултати за ефикасността от IES при постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата (ITT)

	Бр. събития		Коефициент на риска	
	Екземестан	Тамоксифен	Коефициент на риска	p-стойност
30-месечна медианна продължителност на лечение и 34,5-месечна медианна продължителност на проследяване				
Преживяемост без прояви на заболяването ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	
Преживяемост без заболяване от карцином на гърдата ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	



Резултати за ефикасността от IES при постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата (ITT)

	Бр. събития		Коефициент на риска	
	Екземестан	Тамоксифен	Коефициент на риска	p-стойност
Карцином на контралатералната гърда	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^a	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Обща преживяемост ¹	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
30-месечна медианна продължителност на лечение и 52-месечна медианна продължителност на проследяване				
Преживяемост без заболяване ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Преживяемост без заболяване от карцином на гърдата ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Карцином на контралатералната гърда	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^a	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Обща преживяемост ¹	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
30-месечна медианна продължителност на лечение и 87-месечна медианна продължителност на проследяване				
Преживяемост без заболяване ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Преживяемост без заболяване от карцином на гърдата ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Карцином на контралатералната гърда	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^a	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Обща преживяемост ¹	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
30-месечна медианна продължителност на лечение и 119-месечна медианна продължителност на проследяване				
Преживяемост без заболяване ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Преживяемост без заболяване от карцином на гърдата ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Карцином на контралатералната гърда	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,16707
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^a	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02113
Обща преживяемост ¹	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,02)	0,15737



Резултати за ефикасността от IES при постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата (ITT)

Екземестан	Бр. събития		Коефициент на риска	
	Тамоксифен	Тамоксифен	Коефициент на риска	p-стойност

CI = доверителен интервал; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat популация.

- Преживяемостта без заболяване е дефинирана като първа поява на локален или отдалечен рецидив, карцином на контралатералната гърда или смърт по всякаква причина.
- Преживяемостта без заболяване от карцином на гърдата е дефинирана като първа поява на локален или отдалечен рецидив, карцином на контралатералната гърда или смърт поради карцином на гърдата.
- Дългосрочната преживяемост без рецидиви е дефинирана като първа поява на отдалечен рецидив или смърт поради карцином на гърдата.
- Общата преживяемост е дефинирана като настъпване на смърт по всякаква причина.

Лечение на напреднал карцином на гърдата

По време на фаза 3 проучване, проведено от Европейската организация за изследване и контрол на рака (EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer), екземестан е бил сравнен с тамоксифен като лечение от първа линия при авансирал рак на млечната жлеза.

Резултатите показват, че пациентите от групата, получавала екземестан имат по-дълго време на средна преживяемост без прогресия на заболяването в сравнение с тамоксифен (9,9 месеца към 5,8 месеца) с коефициент на риск от 0,84 в полза на екземестан ($p=0,028$ по тест на Wilcoxon; $p=0,121$ по log-rank тест). Пациентите, лекувани с екземестан също така имат по-висока степен на обективно повлияване на тумора в сравнение с тамоксифен (44% спрямо 31%).

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 до неуспех на лечението (time to treatment failure, TTF) в сравнение със стандартно хормонално лечение с мегестролов 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 20 000 l. Кинетиката е линейна и терминалното време на полуелиминиране 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.

Елиминиране

Екземестан се метаболизира чрез окисление на метиленовата група на 6-та позиция от CYP3A4 изоензима и/или редукция на 17-кетогрупата от алдокеторедуктазата, последвани от глюкуронизиране. Клирънсът на екземестан е около 500 l/h без корекция за пероралната бионаличност.

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



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

Специфични 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 отдадени 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

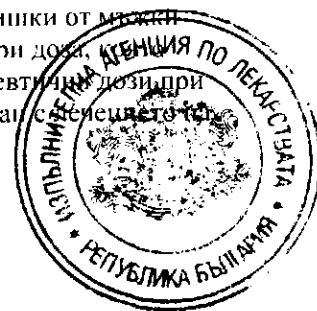
Екземестан не е бил генотоксичен при бактерии (тест на Ames), при V79 клетки от китайски хамстер, при хепатоцити от плъх или при миша микронуклеарна проба. Въпреки че екземестан се е оказал кластогенен при лимфоцити *in vitro*, той не е бил кластогенен при две *in vivo* проучвания.

Репродуктивна токсичност

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

Канцерогенност

В двугодишно проучване за канцерогенност 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 мишки 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 полови-специфична и е настъпвала при дози, 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 свързан с лечението на пациенти с екземестан.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

колоиден хидратиран силициев диоксид, кросповидон, хипромелоза, магнезиев стеарат, манитол, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип А), полисорбат 80

Захарна обвивка: хипромелоза, поливинилов алкохол, симетикон, макрогол 6000, захароза, лек магнезиев карбонат, титанов диоксид (E171), метил парахидроксибензоат (E218), восък от цетилови естери, талк, карнаубски восък

Печатно мастило: етилов алкохол, шеллак, железни оксиди (E172), титанови оксиди (E171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

30 таблетки в блистери (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000458

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 03 август 2000 г.

Дата на последно подновяване: 16 ноември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

