

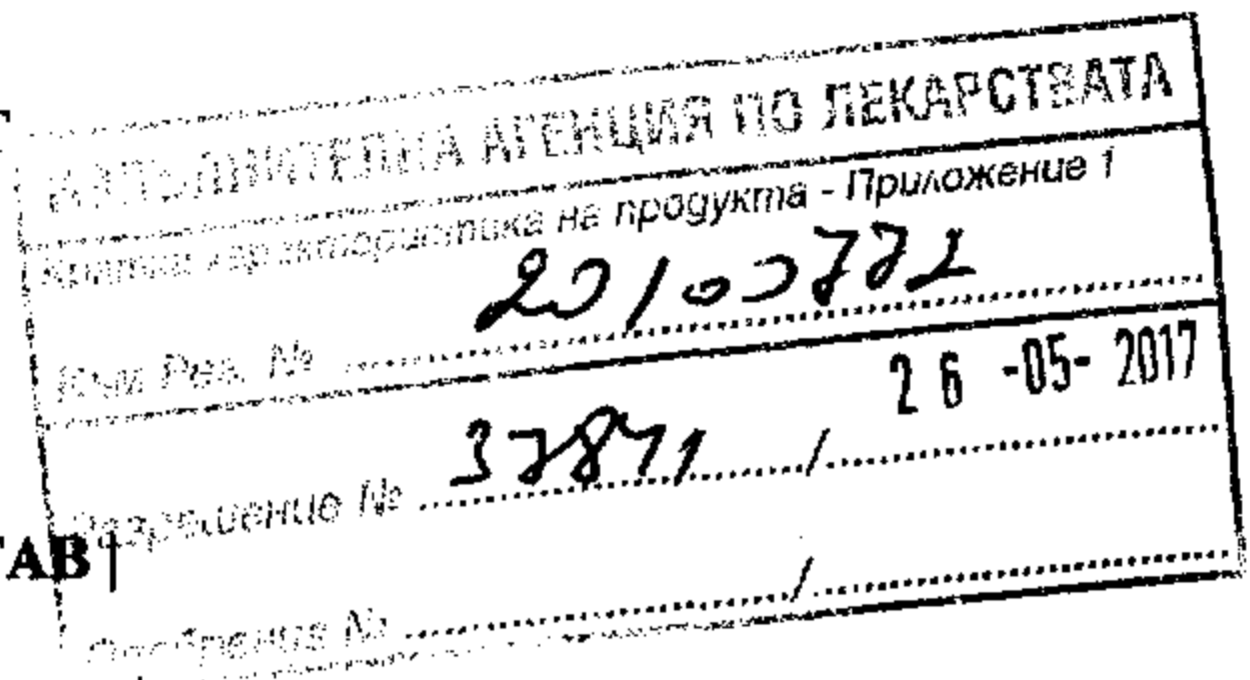
ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
МАКЕТ НА ОПАКОВКА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ескепран 25 mg филмирани таблетки
Escepran 25 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Манитол 90,40 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, кръгли (с диаметър 7,2 mm), двойно изпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение 'E25' от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Екземестан е показан за адювантна терапия на жени след менопауза с положителен за естрогенови рецептори инвазивен рак на гърдата в ранен стадий, след 2 - 3 години първоначална адювантна терапия с тамоксифен.

Екземестан е показан за лечение на авансирал рак на гърдата при жени с естествен или индуциран постменопаузален статус, при които болестта е прогресирала след анти-естрогенна терапия. Ефикасността не е доказана при пациенти с отрицателен за естрогенови рецептори статус.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза екземестан е една 25 mg таблетка, която се приема веднъж дневно, за предпочитане след хранене.

При пациенти с ранен рак на гърдата, лечението с екземестан трябва да продължи до завършване на пет години комбинирана секвенциална адювантна хормонална терапия (тамоксифен, последван от екземестан), или по-рано, ако се получи рецидив на тумора.

При пациенти с авансирал рак на гърдата, лечението с екземестан трябва да продължи, докато има данни за прогресиране на тумора

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с недостатъчност (виж точка 5.2)

Педиатрична популация

Не се препоръчва за употреба при деца.



4.3. Противопоказания

Екземестан е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, при жени в пре-менопауза и при бременни и кърмещи жени.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Екземестан не трябва да се прилага при жени с пре-менопаузален ендокринен статус. Ето защо, когато е клинично уместно, пост-менопаузалният статус трябва да бъде установен чрез оценка на нивата на LH, FSH и естрадиола.

Екземестан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Екземестан е мощно средство за понижаване на естрогените и след приложение се наблюдава намаляване на костната минерална плътност и повишен процент на фрактури (виж точка 5.1).

В началото на адювантна терапия с екземестан, на жени с остеопороза или с риск от остеопороза трябва да се направи официална оценка на минералната плътност на костите, на базата на настоящите клинични насоки и практики. При пациенти с напреднало заболяване трябва да бъде направено измерване на костната плътност (BMD (КМП)) като се преценява за всеки случай индивидуално. Въпреки, че няма достатъчно данни, които да показват ефекта от терапията при лечение на загубата на костната минерална плътност, причинена от екземестан, пациенти третирани с екземестан трябва да се наблюдават внимателно и да се започне лечение, или профилактика за остеопороза при рискови пациенти.

Трябва да се предприеме рутинна оценка на нивата на 25 хидрокси витамин Д веднага след започване на лечението с инхибитори на ароматазата, поради високата превалентност на тежка недостатъчност при жени с ранен рак на гърдата (ЕВС). Жени с витамин Д-недостатъчност трябва да получават добавки с витамин Д.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни *in vitro* показват, че лекарството се метаболизира чрез цитохром P450 CYP3A4 и алдокеторедуктази (виж точка 5.2) и не инхибира някой от основните CYP изоензими. При клинично изпитване на фармакокинетиката, специфичното инхибиране на CYP3A4 от кетоконазол не показва значителни ефекти върху фармакокинетиката на екземестан.

При изпитване за взаимодействие с рифампицин, мощен индуктор на CYP450, при доза от 600 mg дневно и еднократна доза от 25 mg екземестан, AUC на екземестан е намалена с 54% и C_{max} с 41%. Тъй като клиничната значимост на това взаимодействие не е оценявана, едновременното прилагане на лекарства, като например рифампицин, антиконвулсанти (напр. фенитоин и карбамазепин) и билкови препарати, съдържащи *Hypericum Perforatum* (жълт кантарион), за които е известно, че индуцират CYP3A4, може да намали ефикасността на екземестан.

Екземестан трябва да се използва предпазливо с лекарства, които се метаболизират чрез CYP3A4 и имат тесен терапевтичен прозорец. Няма клиничен опит от едновременната употреба на екземестан с други противоракови лекарства.

Екземестан не трябва да се прилага едновременно с естроген-съдържащи лекарства, тъй като това би се отразило отрицателно върху фармакологичното му действие

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Няма клинични данни за бременности, при които има експозиция на екземестан. Изследванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (виж точка 5.3). Затова, екземестан е противопоказан при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали екземестан се отделя в кърмата. Екземестан не трябва да се дава на кърмещи жени.

Жени с перименопаузален статус или детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от адекватна контрацепция с жени, които имат потенциал да забременеят, включително жени, които са перименопаузални или които наскоро са станали постменопаузални, докато постменопаузалният им статус се установи напълно (виж точки 4.3 и 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употребата на лекарството се съобщава за сънливост, сомнолентност, астения и замаяност. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че ако възникнат тези събития, техните физически и/или умствени способности, необходими за работа с машини или шофиране на кола, може да бъдат нарушени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Екземестан обикновено се понася добре във всички клинични изпитвания, проведени с екземестан при стандартна доза 25 mg/ден и нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки до умерени.

Процентът на оттегляне от изпитването поради нежелани събития е 7,4% при пациенти с ранен стадий на рак на гърдата, на които се прилага адювантна терапия с екземестан след първоначална адювантна терапия с тамоксифен. Най-често съобщаваните нежелани реакции са горещи вълни (22%), артралгия (18%) и умора (16%).

Процентът на оттегляне от изпитването поради нежелани събития е 2,8% в общата популация пациенти с авансирал рак на гърдата. Най-често съобщаваните нежелани реакции са горещи вълни (14%) и гадене (12%).

Повечето нежелани реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последици на естрогенната депривация (например горещи вълни).

Съобщаваните нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания и пост маркетингов опит са изброени по-долу по системо-органна класификация и честота.

Според честотата те се определят като: Много чести (>1/10); чести (> 1/100 до <1/10); нечести (>1/1000 до <1/100); редки (>1/10000 до <1/1000); много редки (<1/10000) и 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 лимфоцитен брой (**)
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето:	
Чести	Анорексия
Психични нарушения:	
Много чести	Безсъние, депресия



Нарушения на нервната система:	
Много често	Главоболие, замаяност
Често	Синдром на карпалния тунел, парестезия
Редки	Сомнолентност
Съдови нарушения:	
Много често	Горещи вълни
Гастро-интестинални нарушения:	
Много често	Коремни болки, гадене
Често	Повръщане, запек, диспепсия, диария
Хепатобилиарни нарушения	
Много често	Повишени чернодробни ензими ^(†) , повишен кръвен билирубин ^(†) , повишена кръвна алкална фосфатаза ^(†) ,
Редки	Хепатит(†), холестатичен хепатит(†)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	
Много често	Увеличено потоотделяне
Често	Обрив, алоpecia, уртикария, пруритус
Редки	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза ^(†)
Нарушения на мускуло-скелетната система и костите:	
Много често	Болки в ставите и скелетната мускулатура ^(*)
Често	Остеопороза, фрактура
Общи нарушения и състояния на мястото на приложението:	
Много често	Умора, болка
Често	Периферен оток, астения

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

^(**) При пациенти с авансирал рак на гърдата рядко се съобщава за тромбоцитопения и левкопения. Временно понижаване на лимфоцитите е наблюдавано при около 20% от пациентите, които приемат Екземестан, особено при пациенти с предшестваща лимфопения; обаче, средният брой на лимфоцитите при тези пациенти не се променя значително във времето и не е наблюдавано пропорционално нарастване на вирусните инфекции. Тези ефекти не са наблюдавани при пациенти, лекувани в изпитвания за рак на гърдата в ранен стадий.

^(†) Честотата е калкулирана по правилото 3/X

В таблицата по-долу е дадена честотата на предварително определените нежелани лекарствени реакции и заболявания при изпитване за рак на гърдата в ранен стадий Intergroup Exemestane Study (IES), независимо от причинно-следствената връзка, за които се съобщава при пациенти, на които се прилага терапия по изпитването и до 30 дни след прекратяване на терапията по изпитването.

Нежелана реакция и заболяване	Екземестан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Горещи вълни	491 (21.8%)	457 (20.1%)
Умора	367 (16.3%)	344 (15.1%)
Главоболие	305 (13.6%)	255 (11.2%)
Безсъние	290 (12.9%)	204 (9.0%)
Увеличено потоотделяне	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%)
Вагинален кръвоизлив	90 (4.0%)	121 (5.3%)
Друг първичен рак	84 (3.6%)	125 (5.3%)
Повръщане	50 (2.2%)	54 (2.4%)
Смущения в зрението	45 (2.0%)	53 (2.3%)
Тромбоемболизъм	16 (0.7%)	42 (1.8%)
Остеопорозна фрактура	14 (0.6%)	12 (0.5%)
Инфаркт на миокарда	13 (0.6%)	4 (0.2%)

При изпитването IES, честотата на исхемичните сърдечни събития при терапия с екземестан и тамоксифен е съответно 4,5% спрямо 4,2%. Не са забелязани значителни различия за всяко отделно сърдечно-съдово събитие, включително хипертония (9,9% спрямо 8,4%), миокарден инфаркт (0,6% спрямо 0,2%) и сърдечна недостатъчност (1,1% спрямо 0.7%).

При изпитването IES, екземестан се свързва с по-голяма честота на хиперхолестеролемиа в сравнение с тамоксифен (3,7% спрямо 2,1%).

При отделно двойно сляпо рандомизирано изпитване на постменопаузални жени с рак на гърдата в ранен стадий с нисък риск, лекувани с екземестан (N = 73) или плацебо (N = 73) в продължение на 24 месеца, екземестан се свързва със средно 7,9% средно понижаване на плазмения HDL-холестерол, в сравнение с 1% увеличение при плацебо. Има също и 5-6% намаляване на аполипопротеин A1 в групата с екземестан спрямо 0-2% при плацебо. Ефектът върху другите анализирани параметри на липидите (общ холестерол, LDL холестерол, триглицериди, аполипопротеин-B и липопротеин-a) е много сходен в двете терапевтични групи. Клиничното значение на тези резултати не е ясно.

При изпитването IES, стомашна язва се наблюдава с по-висока честота в рамото с екземестан в сравнение с рамото с тамоксифен (0,7% спрямо <0,1%). На по-голямата част от пациентите на екземестан с язва на стомаха е прилагано едновременно лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и/или имат 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. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Провеждани са клинични изпитвания с екземестан, прилаган до 800 mg в еднократна доза на здрави жени доброволки и до 600 mg дневно на постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата; тези дози се понасят добре. Еднократната доза екземестан, която може да доведе до животозастрашаващи симптоми, не е известна. При плъхове и кучета е наблюдавана смъртност след еднократни перорални дози еквивалентни съответно на 2000 и 4000 пъти препоръчителната доза за човек, на база mg/m^2 . Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично. Показани са общи поддържащи грижи, включително често проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: стероиден инхибитор на ароматазата; анти-неопластично средство
АТС код: L02BG06

Механизъм на действие

Екземестан е необратим, стероиден инхибитор на ароматазата, структурно сходен с естествения субстрат андростендион. При жени в постменопауза, естрогени се произвеждат главно от превръщането на андрогените в естрогени чрез ензима ароматаза в периферните тъкани. Естрогенната депривация чрез инхибиране на ароматазата е ефективно и селективно лечение за хормонално-зависим рак на гърдата при жени в постменопауза. При жени в постменопауза, Екземестан перорално приложение значително понижава серумните концентрации на естроген, започвайки от 5 mg доза и достигайки максимална супресия (> 90%) при доза 10-25 mg. Пациентки с рак на гърдата в постменопауза, лекувани с 25 mg дневна доза, ароматизацията в целия организъм намалява с 98%.

Екземестан не притежава прогестогенна или естрогенна активност. Леко изразена андрогенна активност, вероятно дължаща се на 17-хидро производното, е наблюдавана при високи дози. При изпитвания с многократно дневно дозиране екземестан има забележимо въздействие върху надбъбречната биосинтеза на кортизол или алдостерон, измерени преди или след стимулация с АСТН, като показва неговата селективност по отношение на другите ензими, участващи в стероидогенезата.

Поради това не е необходимо заместително лечение с глюкокортикоиди или минералкортикоиди. Леко повишение на серумните нива на LH и FSH, независимо от дозата, се наблюдава дори при ниски дози: Този ефект, обаче, е очакван за фармакологичния клас и вероятно е резултат на обратната връзка на хипофизно ниво, дължаща се на понижението на нивата на естроген, което стимулира хипофизната секреция на гонадотропини и при жени в постменопауза.

Клинична ефикасност и безопасност

Адювантна терапия на рак на гърдата в ранен стадий

При многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване, (IES), проведено с 4724 пациентки в постменопауза с положителен за естрогенни рецептори или неизяснен първичен рак на гърдата, тези от тях, които са останали без болестни прояви след провеждане на адювантна терапия 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 хормонална терапия.

IES 52-месечно средно проследяване

След лечение със средна продължителност около 30 месеца и среден период на проследяване около 52 месеца, резултатите показват, че последващото лечение с екземестан след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен се свързва с клинично и статистически значимо подобрене в преживяемостта без прояви на заболяване (DFS) в сравнение с продължаване на терапията с тамоксифен. Анализът показва, че през наблюдавания период на изпитването Екземестан намалява риска от повторна поява на рак на гърдата с 24% в сравнение с тамоксифен (коефициент на риска 0,76; $p = 0,00015$). Вижда се благоприятният ефект на екземестан спрямо тамоксифен по отношение на преживяемостта без прояви на заболяване, независимо от състоянието на възлите или предшестващата химиотерапия.

Екземестан също така значително намалява риска от рак на контралатералната гърда (коефициент на риска 0,57, $p = 0,04158$).

При цялата популация по изпитването се наблюдава тенденция за подобряване на общата преживяемост при екземестан (222 смъртни случаи) в сравнение с тамоксифен (252 смъртни



случая), с коефициент на риска 0,85 (логаритмичен рангов критерий (log-rank test): $p = 0,07362$), което представлява 15% намаление в риск от смърт в полза на екземестан. Наблюдавано е статистически значимо 23% намаление на риска от смърт (коефициент на риска за общата преживяемост 0,77; квадратен тест на Wald chi: $p = 0,0069$) при екземестан в сравнение с тамоксифен при регулиране на предварително определени прогностични фактори (напр. състояние на ER, състояние на лимфните възли, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗТ (хормоно-заместителна терапия) и използването на бифосфонати).

52 месечни основни резултати за ефикасността при всички пациенти (всички участници, преминали рандомизация) и пациенти, които са положителни за естрогенови рецептори:

Крайна точка Популация	Екземестан Събития ЛЧ (%)	Тамоксифен Събития /N (%)	Коефициент на риска (95% CI)	Р- стойност*
Преживяемост без прояви на заболяването				
Всички пациенти	354/2352(15.1%)	453/2372(19.1%)	0.76 (0.67-0.88)	0.00015
Пациенти с ER+	289 /2023 (14.3%)	370/2021 (18.3%)	0.75 (0.65-0.88)	0.00030
Рак на контралатералната гърда				
Всички пациенти	20/2352(0.9%)	35/2372(1.5%)	0.57 (0.33-0.99)	0.04158
Пациенти с ER+	18 /2023 (0.9%)	33/2021 (1.6%)	0.54 (0.30-0.95)	0.03048
Преживяемост без рак на гърдата⁶				
Всички пациенти	289/2352(12.3%)	373/2372(15.7%)	0.76(0.65-0.89)	0.00041
Пациенти с ER+	232 /2023 (11.5%)	305 /2021 (15.1%)	0.73 (0.62-0.87)	0.00038
Преживяемост без далечен рецидив⁰				
Всички пациенти	248/2352(10.5%)	297 /2372(12.5%)	0.83 (0.70-0.98)	0.02621
Пациенти с ER+	194 /2023 (9.6%)	242/2021 (12.0%)	0.78 (0.65-0.95)	0.01123
Обща преживяемост¹				
Всички пациенти	222 /2352 (9.4%)	262 /2372 (11.0%)	0.85 (0.71-1.02)	0.07362
Пациенти с ER+	178 /2023 (8.8%)	211/2021 (10.4%)	0.84 (0.68-1.02)	0.07569

* Логаритмичен рангов критерий; пациенти с ER+ = пациенти, които са положителни за естрогенови рецептори;

^aПреживяемост без прояви на заболяването се дефинира като периода до първа поява на локални или дистални рецидиви, рак на контралатералната гърда или смърт по каквато и да е причина;

^bПреживяемост без рак на гърдата се дефинира като периода до първа поява на локални или дистални рецидиви, рак на контралатералната гърда или смърт от рак на гърдата;

^cПреживяемост без дистален рецидив се дефинира като периода до първа поява на дистален рецидив или смърт от рак на гърдата;

^dОбща преживяемост се дефинира като смърт по каквато и да е причина.

При допълнителен анализ на подгрупа пациенти с положителен или неизвестен статус на естрогенните рецептори, неадаптираният коефициент на риска за обща преживяемост е 0,83 (логаритмичен рангов критерий: $p = 0,04250$), което представлява клинично и статистически значимо 17% намаление на риска от смърт.

Резултатите от IES подпроучване, оценяващо костните промени показват, че при жените, лекувани с Екземестан след 2 до 3 години на лечение с тамоксифен има умерено намаляване на костната минерална плътност. В цялото изпитване честотата на фрактурите в резултат на терапията, оценена по време на 30-месечен период на лечение е по-висока при пациентите, лекувани с Екземестан в сравнение с пациентите, лекувани с тамоксифен (4,5% и 3,5% съответно, $p = 0,038$).



Резултатите от IES подпроучване, оценяващо ендометриума показват, че след двугодишно лечение е настъпило средно намаление с 33% на дебелината на ендометриума при пациентите, лекувани с екземестан в сравнение с липса на значителна разлика при пациентите, лекувани с тамоксифен. Задебеляването на ендометриума, за което се съобщава в началото лечението по изпитването, претърпява обратно развитие към нормализация (<5 мм) при 54% от пациентите, лекувани с екземестан.

IES 87- месечно средно проследяване

След средна продължителност на лечението от около 30 месеца и средно проследяване от около 87 месеца, резултатите показват, че последователно лечение с екземестан след 2 до 3 годишна адювантна терапия с тамоксифен се свързва с клинично и статистически значимо подобрене в DFS в сравнение с продължаване на терапия с тамоксифен. Резултатите показват, че в обсервационния период на изследването екземестан значително редуцира риска от рецидив на рак на гърдата с 16% в сравнение с тамоксифен (коefficient на риск 0,84; $p = 0.002$).

Като цяло, благоприятният ефект на екземестан в сравнение с тамоксифен по отношение на DFS е очевиден, независимо от нодалния статус или преди химиотерапия или хормонална терапия. Статистическата значимост не се поддържа в рамките на няколко малки подгрупи. Това показва тенденция за предпочитание на екземестан при пациенти с повече от 9 позитивни възела или предишна химиотерапия CMF. При пациенти с неизвестен нодален статус, предишна химиотерапия, както и неизвестен / липсващ статус от предишна хормонална терапия се наблюдава статистически несигнификантна тенденция в полза на тамоксифен.

В допълнение, екземестан също значително удължава оцеляването без рак на гърдата (коefficient на риск 0,82, $p = 0,00263$) и отдалечава преживяемостта без появата на рецидив (коefficient на риск 0,85, $p = 0,02425$).

Екземестан също така редуцира риска от контралатерален рак на гърдата, въпреки че ефектът вече не е статистически значим в този период на обсервационното изследване (коefficient на риск 0,74, $p = 0,12983$). При цялата популация от проучването се наблюдава тенденция за повишаване на общата преживяемост при продължение с екземестан (373 смъртни случая) в сравнение с тамоксифен (420 смъртни случая) с coefficient на риск 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), което представлява редукция с 11% на риска на смърт в полза на екземестан. При преизчисления по отношение на предварително определени прогностични фактори (т.е., ER статус, нодален статус, преди химиотерапия, прилагането на ХЗТ и употреба на бифосфонати), се наблюдава статистически значима редукция на риска от смърт с 18% (коefficient на риск за общата преживяемост 0,82; Wald chi square test: $p = 0.0082$) при екземестан в сравнение с тамоксифен в цялата проучвана популация.

При допълнителен анализ на подгрупата пациенти с естроген-рецептор позитивен или неизвестен статус, некоригирания общ coefficient на риска за преживяемост е 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), представляващ клинична и статистически значима редукция с 14% на риска от смърт.

Резултатите от под-проучване върху костите показват, че лечението с екземестан в продължение на 2 до 3 години след 3 до 2 години на лечение с тамоксифен повишава загубата на костна плътност по време на лечението (среден % промяна спрямо изходните стойности за костна минерална плътност (КМП) за 36 месеца: -3,37 [гръбначния стълб], - 2,96 [бедрена кост] за екземестан и -1,29 [гръбначния стълб], -2,02 [бедрена кост], за тамоксифен). Въпреки това, в края на 24-месечния период след лечението е имало минимални разлики в промяната на КМП от изходно ниво за двете групи лечение, рамото с тамоксифен има леко по-голяма крайна редукция на КМП (среден % промяна спрямо изходните стойности за КМП 24 месеца след лечението -2,17 [гръбнак], -3,06 [бедрена кост] за екземестан и -3,44 [гръбнак], -4,15 [бедрена кост] за тамоксифен).



Всички фрактури, докладвани по време на лечението и по време на проследяването са били значително по-високи в групата на екземестан, отколкото на тамоксифен (169 [7,3%] срещу 122 [5,2%]; $p = 0.004$), но не е отбелязана разлика в броя на фрактурите, докладвани като остеопорозни.

Лечение на авансирал рак на гърдата

При рандомизирано, наблюдавано от независима експертна комисия, контролирано клинично изпитване екземестан при дневна доза 25 mg е показал статистически значимо удължаване на преживяемостта, времето до прогресия (TTP), времето до неуспех на лечението (TTF) в сравнение със стандартно хормонално лечение с мегестрол ацетат при пациентки в постменопауза с авансирал рак на гърдата, който е прогресирал след или по време на лечението с тамоксифен или като адювантна терапия, или като терапия от първа линия при авансирало заболяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на екземестан таблетки, екземестан се абсорбира бързо. Частта абсорбирана от стомашно-чревния тракт, е висока. Абсолютната бионаличност при хората е неизвестна, въпреки че се очаква да бъде ограничена поради изразен ефект на първо преминаване. Подобен ефект е довел до абсолютна бионаличност при плъхове и кучета 5%. След еднократна доза от 25 mg, максимални плазмени концентрации от 18 ng/ml се достигат след 2 часа. Едновременният прием с храна увеличава бионаличността с 40%.

Разпределение

Обемът на разпределение на екземестан, без корекция за пероралната бионаличност, е приблизително 20 000 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 се кумулира по неочакван начин след многократно дозиране.

Елиминиране

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

Метаболитите са неактивни или инхибирането на ароматазата е по-малко отколкото при основното съединение.

Количеството, екскретирано непроменено в урината, е 1% от дозата. В урината и фекалиите еднакви количества (40%) ^{14}C -белязан екземестан се елиминират за една седмица.

Специални популации

Възраст:

Не е наблюдавана значима корелация между системната експозиция на екземестан и възрастта на индивида.

Бъбречна недостатъчност:

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$) системната експозиция на екземестан е 2 пъти по-висока в сравнение с тази при здрави доброволци.

Като се има предвид профилът на безопасност на екземестан, не се счита за необходимо да се прави корекция на дозата.



Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане експозицията на екземестан е 2-3 пъти по-висока в сравнение със тази при здрави доброволци. Като се има предвид профилът на безопасност на екземестан, не се счита за необходимо да се прави корекция на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания:

Данните от изпитвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета могат най-общо да бъдат обяснени с фармакологичната активност на екземестан като ефекти на репродуктивни и аксесорни органи. Други токсикологични ефекти (върху черния дроб, бъбреците и централната нервна система) са наблюдавани само при експозиции, преценени като достатъчно по-големи от максималната експозиция при хора, които имат 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 микроядрен тест при мишки. Въпреки че екземестан е кластогенен при лимфоцити *in vitro*, той не е бил кластогенен при две изпитвания *in vivo*.

Репродуктивна токсичност:

Екземестан е ембриотоксичен при плъхове и зайци при нива на системна експозиция, сходни на тези, получени при хора след прилагане на доза 25 mg/ден. Няма данни за тератогенност.

Карциногенност:

При двугодишно изпитване за карциногенност при женски плъхове, не са наблюдавани свързани с лечението тумори. При мъжки плъхове изпитването е прекратено през седмица 92, поради преждевременна смърт от хронична нефропатия. При двугодишно изпитване за карциногенност при мишки е наблюдавано увеличение на чернодробните неоплазми и при двата пола при средни и високи 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 при клинични изпитвания. Също така има увеличаването на честотата на бъбречните тубулни аденоми при мъжки мишки при високи дози (450 mg/kg/ден). Тази промяна се счита за специфична за вида и пола и възниква при доза, при която има 63-кратно по-голяма експозиция от експозицията от терапевтични дози при хора. Нито един от тези наблюдавани ефекти не се счита от клинично значение за лечението на пациенти с екземестан.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол
Микрокристална целулоза
Кросповидон (Тип А)
Нишестен натриев гликолат (Тип А)
Хипромелоза Е5
Полисорбат 80
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза бср (Е464)
Макрогол (400)



Титанов диоксид (E171)

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

Екземпстан 25 mg таблетки са опаковани в бял непрозрачен PVC/PVdC-Alu блистер.

Видове опаковки:

15, 20, 30, 90, 100 и 120 таблетки в блистерна опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100772

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

Дата на първо разрешаване: 30.11.2010

Дата на последно подновяване: 01.09.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

