

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Екземегратис 25 mg филмирани таблетки
Exemegratis 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg манитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, маркирани с „E“ от едната страна.

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 старчески възраст

Препоръчителната доза Екземестан е една таблетка от 25 mg приета веднъж дневно 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210061
Разрешение №	B614M4K-5367X
Обновение №	04.03.2021



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 съдържа забранено вещество, което може да причини положителен резултат при контролни допинг тестове.

Екземестан е мощен естроген-понижаващ агент и след приложението му може да се наблюдава намаление 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.

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 специфичното инхибиране на CYP3A4 от кетоназол не е довело 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, ангиелептични лекарства (например ритонавир) и карбамазепин) и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum*



perforatum), за които се знае, че индуцират СУРЗА4, може да намали ефективността на екземестан.

Екземестан трябва да се използва внимателно с лекарства, които се метаболизират чрез СУРЗА4 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 върху 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

Съобщава се за замаяност, сомнолентност, отпадналост и виене на свят при употреба на лекарствения продукт. 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 него 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 последици на естрогенната депривация (напр. горещи вълни).



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

Честотите се определят като: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не могат да се оценят от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много често	Левкопения ^(**)
Често	Тромбоцитопения ^(**)
С неизвестна честота	Намален брой на лимфоцитите ^(**)
Нарушения на имунната система	
Нечесто	Свърхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Често	Анорексия
Психични нарушения	
Много често	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	
Много често	Главоболие, замаяност
Често	Синдром на карпалния канал, парестезия
Редки	Сънливост
Съдови нарушения	
Много често	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения	
Много често	Коремни болки, гадене
Често	Повръщане, диария, запек, диспепсия
Хепатобилиарни нарушения	
Много често	Повишение на чернодробните ензими ^(*) , увеличен билирубин в кръвта ^(*) , повишена алкална фосфатаза в кръвта ^(*)
Редки	Хепатит ^(*) , холестатичен хепатит ^(*)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много често	Повишено изпотяване
Често	Алоpecia, обрив, уртикария, сърбеж
Редки	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза ^(*)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много често	Ставни и мускулно-скелетни болки ^(*)
Често	Остеопороза, фрактури



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Много често</i>	Болка, отпадналост
<i>Често</i>	Периферен оток, астения

(*) 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)
Топли 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 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 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 А1 в групата на екземестан срещу 0-2% за плацебо. Ефектът върху други анализирани липидни параметри (общ холестерол, LDL холестерол, триглицериди, аполипопротеин В и липопротеин А) 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 национална система за съобщаване в 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 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-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, ангинаепластично средство.

АТС: 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 е ефективно и селективно лечение на хормон-зависимия карцином на гърдата при жени след менопауза. При жени след менопауза пероралният екземестан довел до сигнификантно понижаване на серумните концентрации на естрогени, започващо при доза 5 mg и достигащо до максимална супресия (>90%) при доза от 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 (адепнокортикотропен 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

Адювантна 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 адювантно 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 адювантна 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. 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 (%)		
Свободен от болест период^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
Рак на контралатералната гърда				
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 прояви на карцином на 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
Преживяемост без прояви на далечен 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 Свободният от болест период (disease-free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, рак на контралатералната гърда или смърт от рак на гърдата;

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

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

^d Обща 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, е показало, че при жени, лекувани с екземестан след 2 до 3 години лечение с тамоксифен, е наблюдавано 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 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 статут на лимфните възли, друга предишна химиотерапия, както и неизвестен/липсващ 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 (хормоно-заместителна 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 клинично и статистически значимо понижаване на риска от смърт със 14%.

Резултатите от подпроучване, оценяващо костните промени, показват, че 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 редукция 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, докладвани 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 остеопоротични.

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, 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.

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 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 изпражненията за една седмица се елиминират еднакви количества (40%) от екземестан.



Специални популации

Възраст

Не е наблюдавана значима 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 отгадени 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 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 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 съответстващ на лечението на пациенти с екземестан.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Полисорбат 80
Манитол
Хипромелоза 5сР
Кросповидон (тип А)
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 5ср (Е464)
Титанов диоксид (Е 171)
Пропилен гликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Екземегратис 25 mg филмирани таблетки са опаковани в бели PVC/PVdC-Alu блистери.

Размер на опаковката

30 филмирани таблетки.

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

Фармагратис ООД
бул. „Пейо К. Яворов“ № 44, ет. 1
София 1164
България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021

