

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Cleopa 25 mg film-coated tablets
Клеопа 25 mg филмирани таблетки

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клеопа 25 mg филмирани таблетки

Cleopa 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120162
Разрешение №	11-17/50, 14.03.2012
Одобрение №	1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Клеопа са бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с надпис Е от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Клеопа е показан като адювантна терапия 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.

Клеопа 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

Възрастни пациенти и пациенти в старческа възраст

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

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

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



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

Деца

Не се препоръчва употреба при деца.

4.3. Противопоказания

Екземестан таблетки е противопоказан при пациенти с данни за свръхчувствителността към лекарственото вещество или някое от помощните вещества, при жени преди менопауза, бременни или кърмещи жени.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Екземестан е мощен естроген-понижаващ агент и след приложението му може да се наблюдава намаление на костната минерална плътност и повишена честота на фрактури (вж. точка 5.1). По време на адювантна терапия с екземестан при жени с остеопороза или с повишен риск от остеопороза трябва да се направи стандартно изследване на костната плътност чрез костна денситометрия в началото на лечението. Въпреки че липсват адекватни данни, показващи ефектите от терапия при лечението на загубата на костна минерална плътност, причинена от екземестан, трябва да се започне съответно лечение на остеопорозата. Пациенти, лекувани с екземестан, трябва внимателно да се наблюдават.

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 лекарствено взаимодействие с рифампицин в доза 600 mg дневно, мощен индуктор на CYP450, и еднократна доза от 25 mg екземестан AUC (площта под кривата) на



екземестан е намаляла с 54%, а C_{\max} - с 41%. Тъй като клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено, едновременното приложение на лекарствени продукти като рифампицин, антиепилептични лекарства (напр., фенитоин и карбамазепин) и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион, за които се знае, че индуцират СYP 3A4, може да намали ефективността на екземестан.

Екземестан трябва да се използва внимателно с лекарства, които се метаболизират чрез СYP 3A4 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. 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 екскретира в млякото при хората. екземестан не трябва да бъде прилаган при жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщава се за замаяност, сънливост, 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 работа с машини или шофиране на кола, могат да бъдат нарушени.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Екземестан се е понасял добре във всички клинични проучвания, проведени с екземестан в стандартна доза от 25 mg/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%). Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции е била 2,8% в общата популация пациенти с напреднал карцином на гърдата. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (14%) и гадене (12%). Повечето нежелани лекарствени реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последствия на естрогенната депривация (напр.



горещи вълни). Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са изброени по-долу по системно-органични класове и по честота.

Според честота те се определят като: много чести (>10%), чести (>1%, <10%), нечести (>0,1%, <1%), редки (>0,01%, <0,1%).

<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
<i>Чести</i>	анорексия
<i>Психични нарушения:</i>	
<i>Много Чести</i>	безсъние
<i>Чести</i>	депресия
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
<i>Много Чести</i>	главоболие
<i>Чести</i>	виене на свят, синдром на карпалния тунел
<i>Нечести</i>	сомнолентност
<i>Съдови нарушения:</i>	
<i>Много Чести</i>	горещи вълни
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
<i>Много Чести</i>	гадене
<i>Чести</i>	болки в корема, повръщане, запек, диспепсия, диария
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
<i>Много Чести</i>	повишено потене
<i>Чести</i>	обрив, алопеция
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
<i>Много Чести</i>	болки в ставите и скелетната мускулатура (*)
<i>Чести</i>	остеопороза, фрактура
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
<i>Много Чести</i>	уморяемост
<i>Чести</i>	болка, периферен оток
<i>Нечести</i>	астения



(*) Включва: артралгия и по-рядко болка в крайника, остеоартрит, болка в гърб миалгия и скованост в ставите

Нарушения на кръвта и лимфната системи

При пациенти с напреднал карцином на гърдата има редки съобщения за тромбоцитопения и левкопения. При приблизително 20% от пациентите, получаващи екземестан, е наблюдавано временно понижаване на лимфоцитите, особено при пациенти с предшестваща лимфопения; средният брой на лимфоцитите при тези пациенти, обаче, не е претърпял значима промяна във времето и не е било наблюдавано съответстващо нарастване на честотата на вирусните инфекции. Тези ефекти не са наблюдавани при пациенти, лекувани в проучванията за ранен карцином на гърдата.

Хепатобилиарни нарушения

Наблюдавано е повишение на параметрите на чернодробните функционални изследвания, включително ензими, билирубин и алкална фосфатаза.

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 ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: стероиден ароматазен инхибитор, антинеопластично средство
АТС код: L02BG06

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 е довел до сигнификантно понижение на серумните концентрации на естрогени, започващо при доза 5 mg и достигащо до максимална супресия (>90%) при доза от 10-25 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 приложение екземестан не е показал доловими ефекти върху надбъбречната биосинтеза на кортизол или алдостерон, измерени преди или след стимулация с АСТН (аденокортикотропен хормон), което показва неговата селективност по отношение на другите ензими, участващи в стероидогенезата.

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

Адювантна терапия на ранен карцином на гърдата

В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, 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 съпътстващо 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.

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 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. 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.



5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на таблетките екземестан се абсорбира бързо. Фракцията от дозата, абсорбирана от стомашно-чревния тракт, е висока. Абсолютната бионаличност 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 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 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 приложение.

Метаболизъм и екскреция

Екземестан се метаболизира чрез окисление на метиленовата група на 6-я позиция 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-слабо от това на изходното съединение.

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

Специфични популации

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

Бъбречна недостатъчност: 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.



Чернодробна недостатъчност:

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

полисорбат 80

манитол

хипромелоза



кросповидон
микрокристална целулоза
натриев нишествен гликолат
силициев диоксид, колоиден безводен
магнезиев стеарат
Обвивка: Opatry OY S 9622 (хипромелоза, пропилен гликол, титанов диоксид).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Бял PVC/PE/PVDC/Aluminium блистер, съдържащ 30 филмирани таблетки.

или

Бял PVC/PVDC/Aluminium блистер, съдържащ 30 филмирани таблетки.

6.6 Инструкция за приложение и съхранение

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Клеопа след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, бул.“Г.М.Димитров” № 1, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ ПРЕРИГИСТРАЦИЯ



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

