

Состав

действующее вещество: exemestane;

1 таблетка содержит экземестана 25 мг

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), гипромеллоза, полисорбат 80, кросповидон, кремния диоксид водный, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), магния стеарат сахарная оболочка (гипромеллоза, эмульсия симетикона, макрогол 6000, сахароза, магния карбонат, титана диоксид (Е 171), метилпарагидроксибензоат (Е 218), спирт поливиниловый, воска цетил эфиры, тальк, воск карнаубский) чернила: шеллак, железа оксид (Е172), титана оксид (Е171), спирт этиловый, спирт изобутиловый.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые сахарной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые сахарной оболочкой, от белого до слегка сероватого цвета, диаметром около 6 мм с надписью цифрами 7663 черными чернилами с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонисты гормонов и аналогичные средства. Ингибиторы ароматазы. Код АТХ L02B G06.

Фармакодинамика

Механизм действия

Экземестан является необратимым стероидным ингибитором ароматазы, сходным по своей структуре к естественной вещества андростендиона. У женщин в период постменопаузы эстрогены продуцируются преимущественно путем преобразования андрогенов в эстрогены под действием фермента ароматазы в периферических тканях. Блокирование образования эстрогенов путем ингибирования ароматазы является эффективным и селективным методом лечения гормонзависимого рака молочной железы у женщин в период постменопаузы. У женщин в период постменопаузы экземестан существенно снижал концентрацию эстрогенов в сыворотке крови, начиная с дозы 5 мг максимальное снижение (> 90%) достигается при применении дозы 10-25 мг. У пациентов в период постменопаузы с диагнозом рак молочной железы,

получавших 25 мг ежедневно, общий уровень ароматазы снижался на 98%.

Экземестан не имеет прогестагенной и эстрогенной активностью. Небольшая андрогенная активность, вероятно связана с 17-гидродеривативом, наблюдалась главным образом при применении препарата в высоких дозах. Во время исследований длительного ежедневного применения экземестан не влиял на биосинтез таких гормонов, как кортизол или альдостерон в надпочечниках, уровень которых измерялся перед или после теста АКТГ (АКТГ) этим была продемонстрирована селективность по отношению к другим ферментам, участвующих в стероидном обмене.

В связи с этим нет необходимости в заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Незначительное, независимое от дозы повышение уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке крови отмечается даже при низких дозах этот эффект, однако, является ожидаемым для препаратов этой фармакологической группы; вероятно, он развивается по принципу обратной связи, на уровне гипофиза, в результате снижения концентрации эстрогенов, стимулирует секрецию гипофизом гонадотропинов (также и у женщин в период постменопаузы).

Клиническая эффективность и безопасность

Адъювантной терапии рака молочной железы ранних стадий.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании (IES - межгрупповое исследование экземестана), которое проводили с участием 4724 женщин в период постменопаузы с первичным раком молочной железы с положительной пробой на эстрогеновые рецепторы или первичным раком молочной железы с неопределенной пробой на эстрогеновые рецепторы, пациенты, у которых не наблюдалось рецидива после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2-3 лет, были рандомизированы для применения препарата Аромазин (25 мг / сут) или тамоксифена (20 или 30 мг / сут) в течение 3-2 лет для прохождения полного курса гормональной терапии продолжительностью 5 лет.

Дальнейшее наблюдение с медианой 52 месяца в межгрупповом исследовании экземестана.

Результаты наблюдений с медианой продолжительности лечения около 30 месяцев и медианой продолжительности последующего наблюдения около 52 месяцев показали, что дальнейшее лечение препаратом Аромазин после 2-3 лет адъювантной терапии тамоксифеном ассоциировалось с клинически и статистически значимым улучшением показателя выживаемости без признаков

заболевания (DFS) по сравнению с продолжением лечения тамоксифеном. Результаты показали, что в течение наблюдаемого периода исследования Аромазин снижал риск рецидива рака молочной железы на 24% по сравнению с тамоксифеном (соотношение рисков - 0,76; $p = 0,00015$). Более положительный эффект применения экземестана сравнению с тамоксифеном в соответствии с показателем выживаемости без признаков заболевания был очевидным, независимо от статуса лимфатических узлов или предварительного прохождения курса химиотерапии.

Применение препарата Аромазин также значительно снижало риск развития контралатерального рака молочной железы (соотношение рисков - 0,57; $p = 0,04158$).

В общей популяции исследования тенденция к улучшению общей выживаемости наблюдалась при применении экземестана (222 летальных последствия) по сравнению с тамоксифеном (262 летальных последствий) с соотношением рисков 0,85 (логарифмический ранговый критерий: $p = 0,07362$), что составило снижение риска летального исхода на 15% в пользу экземестана. Статистически значимое снижение риска летального исхода на 23% (соотношение рисков для общей выживаемости - 0,77; тест хи-квадрат (тест Вальда): $p = 0,0069$) наблюдалось при применении экземестана сравнению с тамоксифеном при корректировке предварительно заданных прогностических факторов (то есть пробы на эстрогеновые рецепторы, статуса лимфатических узлов, предварительного прохождения курса химиотерапии, применение гормонозаместительной терапии и бисфосфонатов).

Основные результаты оценки эффективности у всех пациентов (популяция пациентов, сформированная в соответствии с назначенного лечения) и у пациентов с раком с положительной пробой на эстрогеновые рецепторы через 52 месяца

Таблица 1.

Конечная точка популяция	Экземестан Явления / N (%)	Тамоксифен Явления / N (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	р- значе- ния *
Выживаемость без признаков захворывания ^a				
Все пациенты	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015

ЕР + пациенты	289/2023 (14,3 %)	370/2021 (18,3 %)	0,75 (0,65–0,88)	0,00030
Перекрещенный рак молочной железы				
Все пациенты	20/2352 (0,9 %)	35/2372 (1,5 %)	0,57 (0,33–0,99)	0,04158
ЕР + пациенты	18/2023 (0,9 %)	33/2021 (1,6 %)	0,54 (0,30–0,95)	0,03048
Выживаемость без рака молочной железы ^б				
Все пациенты	289/2352 (12,3 %)	373/2372 (15,7 %)	0,76 (0,65–0,89)	0,00041
ЕР + пациенты	232/2023 (11,5 %)	305/2021 (15,1 %)	0,73 (0,62–0,87)	0,00038
Выживаемость без системных рецидивов ^в				
Все пациенты	248/2352 (10,5 %)	297/2372 (12,5 %)	0,83 (0,70–0,98)	0,02621
ЕР + пациенты	194/2023 (9,6 %)	242/2021 (12,0 %)	0,78 (0,65–0,95)	0,01123
Общая выживаемость ^г				
Все пациенты	222/2352 (9,4 %)	262/2372 (11,0 %)	0,85 (0,71–1,02)	0,07362
ЕР + пациенты	178/2023 (8,8 %)	211/2021 (10,4 %)	0,84 (0,68–1,02)	0,07569

* Логарифмический ранговый критерий; ЕР + пациенты = пациенты с положительной пробой на эстрогеновые рецепторы.

а Выживаемость без признаков заболевания определяется как первый случай местного или системного рецидива, контралатерального рака молочной железы или летальному исходу из любой причины.

б Выживаемость без рака молочной железы определяется как первый случай местного или системного рецидива, контралатерального рака молочной железы или летальному исходу от рака молочной железы.

в Выживаемость без системных рецидивов определяется как первый случай системного рецидива или летального исхода от рака молочной железы.

г Общая выживаемость определяется как наступление летального исхода из любой причины.

По результатам дополнительного анализа подгруппы пациентов с положительной или неопределенной пробой на эстрогеновые рецепторы нескорректированное соотношение рисков для общей выживаемости составило 0,83 (логарифмический ранговый критерий: $p = 0,04250$), что является клинически и статистически значимым снижением риска летального исхода на 17%.

Результаты дополнительного исследования состояния костной ткани в рамках межгруппового исследования экземестана показали, что у женщин, которые применяли Аромазин после 2-3 лет лечения тамоксифеном наблюдалось умеренное снижение минеральной плотности костей. В общем исследовании частота переломов, произошедших после начала лечения, которая оценивалась в течение периода лечения продолжительностью 30 месяцев, была выше у пациентов, получавших Аромазин по сравнению с таковой у группы применения тамоксифена (4,5% и 3,3% соответственно, $p = 0,038$).

Результаты, полученные в дополнительном исследовании состояния эндометрия в рамках межгруппового исследования экземестана, свидетельствуют, что после 2 лет лечения наблюдалось уменьшение толщины эндометрия с медианой 33% у пациентов, получавших Аромазин по сравнению с отсутствием заметного изменения у пациентов, получавших тамоксифен. Утолщение эндометрия, зарегистрировано в начале применения исследуемого препарата, вернулось к норме (<5 мм) в 54% пациентов, получавших Аромазин.

Дальнейшее наблюдение с медианой 87 месяцев в межгрупповом исследовании экземестана.

Результаты наблюдений с медианой продолжительности лечения около 30 месяцев и медианой продолжительности последующего наблюдения около 87 месяцев показали, что дальнейшее лечение экземестаном после 2-3 лет адъювантной терапии тамоксифеном ассоциировалось с клинически и статистически значимым улучшением показателя выживаемости без признаков заболевания по сравнению с продолжением лечения тамоксифеном. Результаты

показали, что в течение наблюдаемого периода исследования Аромазин значительно снижал риск рецидива рака молочной железы на 16% по сравнению с тамоксифеном (соотношение рисков 0,84; $p = 0,002$).

В общем большая польза от применения экземестана сравнению с тамоксифеном в соответствии с показателем выживаемости без признаков заболевания была очевидной, независимо от статуса лимфатических узлов или предварительного прохождения курса химиотерапии или гормональной терапии. Статистическая значимость не была выявлена в нескольких подгруппах с маленькой выборке. Они продемонстрировали тенденцию в пользу экземестана у пациентов с более чем 9 положительными узлами или предыдущим прохождением курса химиотерапии по схеме CMF (циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил). У пациентов с неизвестным статусом узлов, другим предыдущим курсом химиотерапии, а также неизвестным / отсутствующим статусом предварительной гормональной терапии наблюдалась статистически незначимая тенденция в пользу тамоксифена.

Кроме того, экземестан также значительно увеличивал выживаемость без рака молочной железы (соотношение рисков - 0,82; $p = 0,00263$) и выживаемость без системных рецидивов (соотношение рисков - 0,85; $p = 0,02425$).

Аромазин также снижал риск контралатерального рака молочной железы, хотя эффект уже не был статистически значимым во время этого периода наблюдения в исследовании (соотношение рисков - 0,74; $p = 0,12983$). В общей популяции исследования тенденция к улучшению общей выживаемости наблюдалась при применении экземестана (373 летальный исход) по сравнению с тамоксифеном (420 летальных исходов) с соотношением рисков - 0,89 (логарифмический ранговый критерий: $p = 0,08972$), что составило снижение риска летального последствия на 11% в пользу экземестана. При корректировке предварительно заданных прогностических факторов (то есть пробы в эстрогены рецепторы, статуса лимфатических узлов, предварительного прохождения курса химиотерапии, применение гормонозаместительной терапии и бисфосфонатов) статистически значимое снижение риска летального исхода на 18% (соотношение рисков для общей выживаемости - 0,82; тест хи-Квадрат (тест Вальда): $p = 0,0082$) наблюдалось при применении экземестана сравнению с тамоксифеном в общей популяции исследования.

По результатам дополнительного анализа подгруппы пациентов с положительной или неопределенной пробой на эстрогеновые рецепторы нескорректированное соотношение рисков для общей выживаемости составило 0,86 (логарифмический ранговый критерий: $p = 0,04262$), что является клинически и статистически значимым снижением риска летального исхода на

14%.

Результаты, полученные в дополнительном исследовании состояния костной ткани, свидетельствуют, что применение экземестана течение 2-3 лет после применения тамоксифена в течение 3-2 лет привело к увеличению потери костной массы во время этого лечения (средний% изменения минеральной плотности костей (МПК) по сравнению с исходным уровнем через 36 месяцев: -3,37 (позвоночник), -2,96 (бедро полностью) при применении экземестана и -1,29 (позвоночник), -2,02 (бедро полностью) при применении тамоксифена). Однако к концу периода после лечения продолжительностью 24 месяца изменение значения МПК по сравнению с исходным уровнем в обеих группах лечения была минимальной, конечное уменьшение значения МПК в группе тамоксифена было немного больше для всех участков (средний% изменения МПК через 24 месяца по сравнению со значением на начальном уровне : -2,17 (позвоночник), -3,06 (бедро полностью) при применении экземестана и -3,44 (позвоночник), -4,15 (бедро полностью) при применении тамоксифена).

Количество всех переломов, зарегистрированных в течение периодов лечения и последующего наблюдения, была значительно больше в группе лечения экземестаном сравнению с группой лечения тамоксифеном (169 (7,3%) по сравнению с 122 (5,2%); $p = 0,004$), но не было выявлены различия в количестве переломов, зарегистрированных как следствие остеопороза.

Лечение распространенного рака молочной железы.

В рандомизированном сравнительном контролируемом клиническом исследовании применения препарата Аромизин в суточной дозе 25 мг продемонстрировано статистически значимое увеличение периода выживаемости, времени до прогрессирования заболевания, времени до констатации отсутствия эффекта лечения по сравнению со стандартным гормональным лечением с применением мегестрол ацетата у женщин с распространенным раком молочной железы в период постменопаузы, который прогрессировал после или во время лечения тамоксифеном, который применяли как адъювантной терапии или терапии первой линии распространенного рака.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема таблеток препарата Аромизин, экземестан быстро абсорбируется. Часть дозы, поглощаемой из желудочно-кишечного тракта, высокая. Абсолютная биодоступность у человека не определена, хотя ожидается, что распространение должно быть ограничено эффектом первого прохождения. Аналогичный эффект

приводил к тому, что показатель абсолютной биологической доступности у крыс и собак составил 5%. При однократном приеме дозы 25 мг средний уровень в плазме достигает максимума через 2:00 и составляет 18 нг / мл. Одновременное применение препарата с пищей повышает его биодоступность на 40%.

Распределение

Объем распределения экземестана без коррекции на пероральную биодоступность составляет примерно 20 000 л. Фармакокинетика экземестана является линейной и конечное время полувыведения составляет 24 часа. Связывание с белками плазмы крови составляет 90% и не зависит от концентрации. Экземестан и его метаболиты не связываются с эритроцитами. Экземестан не кумулирует непредсказуемым путем после применения повторных доз.

Вывод

Экземестан метаболизируется путем окисления метиленовой группы (6) с помощью фермента CYP3A4 и / или путем восстановления 17-кетогруппы с помощью альдокеторедуктаз с последующей конъюгацией. Клиренс экземестана составляет примерно 500 л / ч без коррекции на пероральную биодоступность.

По ингибирования ароматазы эти метаболиты либо неактивны, либо менее активны, чем исходное соединение. Количество препарата в неизмененном виде, выделяемого с мочой, составляет 1% дозы. Одинаковое количество (40%) экземестана, меченого изотопом ^{14}C , выделялась с мочой и калом в течение недели.

Специальные группы

Возраст

Существенной корреляции между системной экспозицией препарата Аромазин и возрастом пациентов не наблюдалось.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с поражением почек тяжелой степени ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ мл / мин) уровень системной экспозиции экземестана был вдвое выше по сравнению со здоровыми добровольцев. Учитывая профиль безопасности экземестана, коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с поражением печени средней или тяжелой степени уровень экспозиции экземестана в 2-3 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцев. Учитывая профиль безопасности экземестана, коррекции дозы не требуется.

Показания

Адъювантной терапии у женщин с инвазивным раком молочной железы ранних стадий с положительной пробой на эстрогеновые рецепторы в период постменопаузы после 2-3 лет начальной адъювантной терапии тамоксифеном.

Лечение распространенного рака молочной железы у женщин с естественным или индуцированным постменопаузальным статусом, в которых выявлено прогрессирование болезни после терапии антиэстрогенами. Ни была продемонстрирована эффективность у пациенток с отрицательной пробой на эстрогеновые рецепторы.

Противопоказания

Аромазин противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к активному ингредиенту препарата или к любому другому компоненту препарата, указанного в разделе «Состав». Препарат также противопоказан в предменопаузальный период, женщинам в период беременности и кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Результаты исследований *in vitro* показали, что этот препарат метаболизируется под влиянием цитохрома P450 (CYP3A4) и альдокеторедуктаз (см. Раздел «Фармакокинетика») и не ингибирует ни один из основных CYP-изоферментов. Во время клинического фармакокинетического исследования было установлено, что специфическое ингибирование CYP3A4 кетоконазолом не оказывает значительного влияния на фармакокинетику экземестана.

В исследовании взаимодействия с рифампицином, мощным индуктором CYP450, в суточной дозе 600 мг и разовой дозе экземестана, что составляет 25 мг, значение AUC экземестана уменьшилось на 54%, а максимальная концентрация - на 41%. Поскольку клиническая значимость данного взаимодействия не изучена, одновременное применение таких лекарственных средств, как рифампицин, противосудорожные средства (например фенитоин и карбамазепин) и фитопрепаратов, содержащих зверобой продырявленный, которые, как известно,

индуцируют CYP3A4, могут снижать эффективность препарата Аромазин.

Аромазин следует применять с осторожностью с лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP3A4 и имеют узкий диапазон терапевтического действия. Опыт одновременного клинического применения препарата Аромазин с другими противоопухолевыми лекарственными средствами отсутствует.

Аромазин не следует применять с лекарственными средствами, содержащими эстроген, поскольку при одновременном применении их фармакологическое действие нивелируется.

Особенности применения

Аромазин не следует назначать женщинам с пременопаузным эндокринным статусом. Поэтому в приемлемых клинических случаях необходимо установить постменопаузальный статус путем оценки уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

Аромазин следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени или почек.

Таблетки Аромазин содержат сахарозу, их нельзя назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости фруктозы, мальабсорбцией глюкозы и галактозы или недостаточностью сахароз-изомальтазы.

Таблетки Аромазин содержат метилпарабен, который может вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Аромазин является препаратом, который сильно снижает уровень эстрогенов наблюдалось уменьшение минеральной плотности костей и увеличение частоты переломов после применения препарата (см. раздел «Фармакологические»). В начале адъювантной терапии препаратом у женщин, страдающих остеопорозом или имеющих риск его возникновения, следует оценить минеральную плотность костей на начальном уровне, основываясь на текущих клинических рекомендациях и практиках. Минеральную плотность костей у пациентов с распространенным заболеванием следует оценивать в индивидуальном порядке.

Хотя нет достаточных данных о влиянии терапии при лечении потери минеральной плотности костей, вызванной препаратом Аромазин, необходимо проводить мониторинг состояния пациентов, принимающих препарат Аромазин, и начать лечение или профилактику остеопороза у пациентов группы риска.

До начала лечения ингибиторами ароматазы следует провести обычные оценки уровней 25-гидрокси-метаболитов витамина D, поскольку у женщин с раком

молочной железы ранних стадий часто возникает тяжелый дефицит витамина D. Женщины с дефицитом витамина D должны получать его дополнительно.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Во время применения препарата сообщалось о сонливости, сомнолencia, астении и головокружение. Пациентам следует сообщить о том, что в случае возникновения этих симптомов возможно нарушение их физических и / или психических реакций, необходимых для управления автомобилем или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Клинические данные по применению препарата Аромазин беременным женщинам отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивной токсичности, поэтому Аромазин противопоказан беременным женщинам.

Кормления грудью. Неизвестно, проникает экеместан в грудное молоко. Аромазин не следует применять женщинам в период кормления грудью.

Женщины в перименопаузальном периоде или женщины репродуктивного возраста.

Врач должен обсудить необходимость соответствующей контрацепции с женщинами, которые могут забеременеть, а также с женщинами, которые находятся в перименопаузальном или недавно перешли в постменопаузальный период, пока их постменопаузальный статус не станет полностью установлен (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Способ применения и дозы

Взрослые и пациенты пожилого возраста.

Аромазин рекомендуется принимать по 25 мг 1 раз в сутки ежедневно, желательно после еды.

У пациентов с раком молочной железы ранних стадий лечения Аромазин необходимо продолжать до завершения пятилетней комбинированной последовательной адъювантной гормональной терапии (продолжение терапии препаратом Аромазин после применения тамоксифена) или к возникновению рецидива опухоли.

У пациентов с распространенным раком молочной железы лечения Аромазин следует продолжать, пока прогрессия опухоли очевидна.

Пациентам с недостаточностью функции печени или почек коррекции дозы не требуется (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Дети

Препарат не рекомендуется для применения у детей.

Передозировка

Было проведено клинические исследования применения препарата Аромазин в разовой дозе до 800 мг здоровым добровольцам женского пола и в дозе до 600 мг в сутки женщинам в период постменопаузы с распространенным раком молочной железы; данные исследования свидетельствуют о хорошей переносимости этих доз. Доза препарата Аромазин, что может привести к появлению опасных для жизни симптомов, не установлена. В опытах на животных летальность регистрировалась после однократного приема дозы, эквивалентной соответственно 2000 и 4000 рекомендованной человеческой дозы в мг / м². Специфических антидотов при передозировке не существует; следует проводить симптоматическое лечение. Показано общее поддерживающее лечение, в том числе частый мониторинг основных показателей жизнедеятельности организма и тщательное наблюдение за пациентами.

Побочные реакции

Аромазин целом переносился хорошо во всех клинических исследованиях при применении стандартной дозы 25 мг / сут нежелательные явления обычно были от слабого до умеренного степени тяжести. Частота приостановок лечения через нежелательные явления составила 7,4% у пациентов с раком молочной железы ранних стадий, которые получали адъювантной терапии препаратом Аромазин после стартовой адъювантной терапии тамоксифеном. Чаще всего сообщалось о таких побочных явлениях, как приливы (22%), артралгия (18%) и повышенная утомляемость (16%).

Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений составила 2,8% в общей популяции больных с распространенным раком молочной железы. Чаще всего сообщалось о таких побочных явлениях, как приливы (14%) и тошнота (12%).

Большинство нежелательных явлений может быть объяснено нормальными фармакологическими последствиями блокирования эстрогена (например

приливы).

Побочные реакции, зарегистрированные в течение клинических исследований и пострегистрационных применения препарата, приведены ниже в соответствии с классами систем органов и частоты.

Показатели частоты определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (нельзя установить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто - лейкопения **; часто - тромбоцитопения **; частота неизвестна - снижение количества лимфоцитов **.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность.

Метаболические и алиментарные нарушения: часто - анорексия.

Со стороны психики: часто - депрессия, бессонница.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, головокружение
часто - синдром карпального канала, парестезии; редко - сомноленция.

Со стороны сосудов: очень часто - приливы.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - боль в животе, тошнота
часто - рвота, диарея, запор, диспепсия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - повышение уровня печеночных ферментов, повышенные уровни билирубина в крови, повышенные уровни щелочной фосфатазы в крови
редко - гепатит †, холестатический гепатит †.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто - повышенная потливость; часто - алопеция, сыпь, крапивница, зуд
редко - острый генерализованный экзантематозный пустулез †.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и костей: часто - боль в суставах и мышечно-скелетные боли *; часто - перелом, остеопороз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - боль, повышенная утомляемость; часто - периферические отеки, астения.

* Включает артралгию и реже боль в конечностях, остеоартрит, боль в спине, артрит, миалгия и скованность суставов.

** У пациентов с распространенным раком молочной железы случаи тромбоцитопении и лейкопении регистрировались редко. Периодическое снижение количества лимфоцитов наблюдалось примерно у 20% пациентов, получавших Аромазин, в частности у пациентов с уже имеющейся лимфопенией. Однако, средние значения количества лимфоцитов у этих пациентов с течением времени значительно не менялись и соответствующего повышения частоты вирусных инфекций не наблюдалось. Эти эффекты не наблюдалось у пациентов, получавших лечение в исследованиях рака молочной железы ранних стадий.

† Частота, рассчитанная по правилу 3 / X.

В таблице 2 приведены показатели частоты предварительно определенных побочных реакций и заболеваний в межгрупповом исследовании экземестана у пациентов с раком молочной железы ранних стадий, независимо от причинной обусловленности, зарегистрированных у пациентов, получавших терапию исследуемым препаратом и в течение периода до 30 дней после ее завершения.

Таблица 2.

Побочные реакции и заболевания	экземестан (N = 2249)	тамоксифен (N = 2279)
Приливы	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Повышенная утомляемость	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Головная боль	305 (13,6%)	255 (11,2%)
бессонница	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Повышенная потливость	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Гинекологические заболевания	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Головокружение	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Тошнота	200 (8,9%)	208 (9,1%)

Остеопороз	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Вагинальное кровотечение	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Другой первичный рак	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Рвота	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Нарушение зрения	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Тромбоэмболия	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Остеопорозных перелом	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Инфаркт миокарда	13 (0,6%)	4 (0,2%)

В межгрупповом исследовании экземестана частота явлений ишемии миокарда в группах лечения экземестаном и тамоксифеном составила 4,5% и 4,2% соответственно. Никаких значимых различий для каких-либо отдельных сердечно-сосудистых явлений, в том числе артериальной гипертензии (9,9% по сравнению с 8,4%), инфаркта миокарда (0,6% по сравнению с 0,2%) и сердечной недостаточности (1,1% по сравнению с 0,7%), не наблюдалось.

В межгрупповом исследовании экземестана применения экземестана сопровождалось высокой частотой гиперхолестеринемии по сравнению с применением тамоксифена (3,7% по сравнению с 2,1%).

В отдельном двойном слепом рандомизированном исследовании с участием женщин в период постменопаузы с раком молочной железы ранних стадий в группе низкого риска, получавших лечение экземестаном (N = 73) или плацебо (N = 73) в течение 24 месяцев, применение экземестана ассоциировалось со снижением уровней холестерина ЛПВП в плазме крови в среднем на 7-9% по сравнению с повышением на 1% в группе плацебо. Также наблюдалось снижение уровней аполипопротеина A1 на 5-6% в группе лечения экземестаном по сравнению со снижением на 0-2% в группе плацебо. Влияние на все другие проанализированы параметры липидов (уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, аполипопротеина-B и липопротеина-а) был аналогичным в двух группах лечения. Клиническая значимость этих результатов

неизвестна.

В межгрупповом исследовании экземестана язва желудка наблюдалась с большей частотой в группе лечения экземестаном сравнению с группой лечения тамоксифеном (0,7% по сравнению с <0,1%). Большинство пациентов, которые применяли экземестан и имели язву желудка, также одновременно применяли нестероидные противовоспалительные препараты и / или применяли их раньше.

Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Сообщение о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства является важным мероприятием. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Врачей просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 ° C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Пфайзер Италия С.р.л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Локалита Марино дель Тронто - 63100 Асколи песен (АП), Италия

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).