

Состав

действующее вещество: экземестан;

1 таблетка содержит экземестана 25 мг

вспомогательные вещества: К30, натрия крахмала (тип А), целлюлоза микрокристаллическая, тальк, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, полисорбат 80, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный, Opadry II 85F18422 белый (спирт поливиниловый, титана диоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с равномерной поверхностью и неповрежденными краями.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Механизм действия

Экземестан является необратимым стероидным ингибитором ароматазы, сходным по своей структуре к естественной вещества андростендион. 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 экземестана 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 экземестана в высоких дозах. Во время исследований длительного ежедневного применения экземестан не влиял на биосинтез таких гормонов как кортизол или альдостерон в надпочечниках, уровень которых измеряли 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 экземестана (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 межгрупповых исследованиях экземестана.

Результаты наблюдений с медианой продолжительности лечения около 30 месяцев и медианой продолжительности последующего наблюдения около 52 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 (DFS) по сравнению с продолжением лечения тамоксифеном. Результаты показали, что в течение наблюдаемого периода исследования экземестана 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 экземестана 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

Конечная точка популяция	экземестан Явления / N (%)	тамоксифен Явления / N (%)	отношение рисков (95% ДИ)	p- значение *
Выживаемость без признаков заболевания ^a				
все пациенты	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
EP + 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 любой причинной обусловленности.

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 по изучению состояния костной ткани в рамках межгрупповых исследования экземестана показали, что у женщин, которые применяли экземестан 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 экземестан по сравнению с тамоксифеном (4,5% и 3,3% соответственно, $p = 0,038$).

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

Дальнейшее наблюдение с медианой 87 месяцев в межгрупповых 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 экземестана 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 по 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; $p = 0,02425$).

Экземестан 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 нескорректированный 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 по изучению 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 экземестана 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 постменопаузе , который прогрессировал после или во время лечения тамоксифеном в качестве адъювантной терапии или в качестве терапии первой линии распространенного рака.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема экземестан быстро абсорбируется. Доза поглощается из желудочно-кишечного тракта, высокая. Абсолютное биологическую доступность не установлено, хотя распространение должно быть ограничено эффектом первого прохождения. При однократном приеме дозы 25 мг после еды средний уровень в плазме крови достигает максимума через 2 часа и равна 17 нг / мл. Фармакокинетика экземестана является линейной и не зависит от времени, при длительном применении кумуляции не наблюдалось. Конечный период полувыведения составляет около 24 часов. Установлено, что пища улучшает всасывание: уровень в плазме крови при этом на 40% выше, чем у пациенток,

принимавших препарат натошак.

Распределение

Объем распределения экземестана без коррекции на пероральную биодоступность составляет примерно 20 000 л. Фармакокинетика экземестана является линейной и конечный период полувыведения экземестана 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 накапливается непредбачуемым путем после применения повторных доз.

Метаболизм и экскреция

Экземестан метаболизируется путем окисления метиленовой группы (6) с участием фермента CYP 3A4 и / или путем восстановления 17-кетогруппы с участием альдокеторедуктаз и последующей конъюгации. Клиренс экземестана составляет 500 л / ч. По ингибирования ароматазы эти метаболиты либо неактивны, либо менее активны, чем начальная соединение. После приема однократной дозы экземестана, меченого радиоактивным изотопом ^{14}C , было установлено, что элиминация препарата и его метаболитов в основном завершалась в течение недели, при этом одинаковые части дозы выводились с мочой и калом (40%). 0,1 - 1% радиоактивной дозы выделялся с мочой в неизмененном виде радиоактивно меченого экземестана.

Специальные группы

Возраст. Какой-либо существенной корреляции между системным выделением экземестана и возрастом не наблюдалось.

Почечная недостаточность. У пациентов с ухудшением функции почек ($\text{CLcr} < 30$ мл / мин) системное выделение экземестану было вдвое выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Учитывая данные безопасности экземестана, коррекции дозы не является необходимым.

Нарушение функции печени

У пациентов с умеренным или серьезным нарушением функции печени системное выделение экземестана в 2-3 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Учитывая данные безопасности экземестана, коррекции дозы не является необходимым.

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

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Препарат также противопоказан в пременопаузальном периоде, женщинам в период беременности и кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Результаты исследований *in vitro* показали, что этот экземестан 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 Экземестан-Виста.

Экземестан-Виста следует применять с осторожностью с лекарственными препаратами, которые метаболизируются CYP3A4 и имеют узкий диапазон терапевтического действия. Опыт одновременного клинического применения

экземестана с другими противоопухолевыми лекарственными средствами отсутствует.

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

Особенности применения

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

Экземестан-Виста следует с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени или почек.

Экземестан-Виста является препаратом, который сильно снижает уровень эстрогенов наблюдалось уменьшение минеральной плотности костей и увеличение частоты переломов после применения экземестана (см. раздел «Фармакологические»). В начале адъювантной терапии препаратом Экземестан-Виста у женщин, страдающих остеопорозом или с риском 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 экземестаном, необходимо проводить мониторинг состояния пациентов, принимающих препарат Экземестан-Виста, и начать лечение или профилактику остеопороза у пациентов в зоне риска.

До начала лечения ингибиторами ароматазы следует провести обычное 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

При применении экземестана сообщали о сонливости, сомнолencia, астению 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 экземестана беременным женщинам отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивной токсичности, поэтому Экземестан-Виста противопоказан беременным женщинам.

Исходя из результатов исследований на животных и механизма действия, экземестан может вызывать эмбриотоксическое действие при применении в период беременности. В исследованиях на животных введение экземестана беременным крысам и кроликам вызывало повышение частоты аборт и эмбрио-фетальную токсичность. Беременных женщин, которым суждено применения экземестана, необходимо проинформировать по поводу возможного риска для плода. Женщин репродуктивного возраста следует предупредить о необходимости применения эффективной контрацепции во время лечения экземестаном-Виста и в течение 1 месяца после окончания приема препарата.

Кормления грудью. Неизвестно, проникает экземестан в грудное молоко. Экземестан-Виста не следует применять женщинам в период кормления грудью.

Женщины в перименопаузальном периоде или репродуктивного возраста.

Врач должен обсудить необходимость соответствующей контрацепции для женщин, которые могут забеременеть, а также для женщин, 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 пациенты и пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза Экземестан-Виста составляет 1 таблетку 25 мг ежедневно после еды.

У пациентов на ранних стадиях рака молочной железы лечения Экземестан-Виста должно продолжаться до завершения пятилетней комбинированной последовательной адъювантной гормональной терапии (тамоксифен, затем Экземестан-Виста) или к появлению рецидива опухоли.

У пациентов с распространенным раком молочной железы лечения Экземестан-Виста должно продолжаться, пока прогрессия опухоли очевидна.

Для пациентов с печеночной или почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Дети

Экземестан-Виста не рекомендуется для применения у детей.

Передозировка

Данные клинических исследований применения экземестана в разовых дозах до 800 мг для здоровых женщин-добровольцев и до 600 мг - женщинам в период постменопаузы со злокачественным раком молочной железы свидетельствуют о хорошей переносимости этих доз. Доза экземестана, что может привести к появлению опасных для жизни симптомов, не установлена. В исследованиях на животных летальность наблюдали после введения однократных доз, эквивалентных 2000 и 4000 рекомендованных человеческих доз в мг / м².

Специфических антидотов при передозировке не существует, следует проводить симптоматическое лечение. Показаны общие поддерживающие меры, включая постоянный мониторинг показателей жизнедеятельности организма и тщательное наблюдение за состоянием здоровья пациента.

Побочные реакции

Экземестан 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 экземестаном после стартовой адъювантной терапии тамоксифеном. Чаще всего сообщали о таких нежелательных явлениях как приливы (22%), артралгия (18%) и повышенная утомляемость (16%).

Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений составила 2,8% в общей популяции пациентов 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 опыта пострегистрационных применения экземестана, приведенные ниже по классам 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:

очень 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:

очень 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 - алоpecia, сыпь, крапивница, зуд редко - острый генерализованный экзантематозный пустулез †.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и костей:

очень 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 экземестан, в частности у пациентов с уже имеющейся лимфопенией. Тем не менее, 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 ниже приведены показатели частоты предварительно определенных побочных реакций и заболеваний в межгрупповых исследованиях экземестана у пациентов с раком молочной железы ранних стадий, независимо от причинной обусловленности, зарегистрированных у пациентов, получавших терапию экземестаном и в течение периода до 30 дней после ее завершения.

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 межгрупповых исследованиях экзестана частота явлений ишемии миокарда в группах лечения экзестаном 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 межгрупповых исследованиях 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 среди 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 проанализированные 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 межгрупповых исследованиях экземестана язва желудка наблюдалась с большей частотой в группе лечения экземестаном по 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.

Отчет о подозреваемых побочных реакциях. Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого препарата. Медицинским работникам следует отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями законодательства.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Синдан Фарма С.Р.Л.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

бул. Иона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румыния.

Источник инструкции

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