МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004594-201217
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эксеместан-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование лекарственного препарата: Эксеместан-ТЛ

Международное непатентованное наименование: эксеместан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: эксеместан – 25,00 мг

Вспомогательные вещества: маннитол (Е421), целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, кросповидон, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, полисорбат 80

Оболочка пленочная: пленочное покрытие Опадрай II 85F48105 белый [поливиниловый спирт, макрогол 4000, тальк, титана диоксид]

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, эстрогенов синтеза ингибитор

Код АТХ: L02BG06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эксеместан – необратимый стероидный ингибитор ароматазы, сходный по структуре с природным веществом андростендионом.

У женщин в постменопаузе эстрогены продуцируются преимущественно путем превращения андрогенов в эстрогены под действием фермента ароматазы в периферических тканях. Блокирование образования эстрогенов путем ингибирования

ароматазы является эффективным и избирательным методом лечения гормонозависимого рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Механизм действия препарата Эксеместан-ТЛ обусловлен тем, что он необратимо связывается с активным фрагментом фермента, вызывая его инактивацию. У женщин в постменопаузе эксеместан достоверно снижает концентрацию эстрогенов в сыворотке крови начиная с дозы 5 мг, причем максимальное снижение (>90 %) достигается при применении доз 10–25 мг. У пациенток в постменопаузе, страдающих раком молочной железы, получавших 25 мг препарата ежедневно, общий уровень фермента ароматазы в организме снижался на 98 %.

Эксеместан не обладает прогестагенной и эстрогенной активностью. Выявляется лишь незначительная андрогенная активность, преимущественно при применении высоких доз. Эксеместан не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках, что подтверждает избирательность действия препарата. В связи с этим нет необходимости в заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

При применении препарата даже в низких дозах наблюдается незначительное увеличение содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови, что, вероятно, развивается по принципу обратной связи на уровне гипофиза: снижение концентрации эстрогенов стимулирует секрецию гонадотропинов в гипофизе также и у женщин в постменопаузе.

Фармакокинетика

После приема внутрь эксеместан быстро всасывается, в основном из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность препарата не установлена. Предполагают, что она ограничена эффектом первого прохождения через печень. При однократном приеме дозы 25 мг максимальная концентрация препарата в плазме, равная 17 мг/мл, достигается через 2 ч. Одновременный прием пищи увеличивает биодоступность препарата на 40 %.

Фармакокинетические параметры носят линейный характер. Конечный период полувыведения составляет приблизительно 24 ч. Связь с белками плазмы – приблизительно 90 %. Эксеместан и его метаболиты не связываются с эритроцитами. При повторном приеме непрогнозируемой кумуляции эксеместана не наблюдается. Процесс биотрансформации эксеместана осуществляется путем окисления метиленовой группы в 6-й позиции под действием изофермента CYP3A4 и/или восстановления 17-кетогруппы под действием альдокеторедуктазы с последующей конъюгацией. Продукты метаболизма эксеместана либо неактивны, либо менее активны в отношении ингибирования ароматазы, чем исходное соединение.

Примерно равные количества эксеместана (около 40 %) выводятся с мочой и калом в

течение недели. От 0,1 до 1,0 % выводится с мочой в неизмененном виде. Выраженной связи между системным воздействием препарата и возрастом не установлено.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) системное воздействие эксеместана в 2 раза выше, однако коррекции дозы не требуется.

У пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью системное воздействие эксеместана в 2–3 раза выше, однако коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

- Распространенный рак молочной железы у женщин в естественной или индуцированной постменопаузе, в том числе при прогрессировании заболевания на фоне антиэстрогенной терапии, а также при прогрессировании заболевания после неоднократного применения различных видов гормональной терапии.
- Адъювантная терапия раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе с эстрогенположительными рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом после завершения 2–3-летней первоначальной адъювантной терапии тамоксифеном с целью снижения риска рецидивов (отдаленных или региональных), а также контралатерального рака молочной железы.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему или любому вспомогательному веществу препарата.
- Пременопаузальный эндокринный статус.
- Беременность и период лактации.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Нарушение функции печени или почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение эксеместана во время беременности запрещено в связи с потенциальным риском для плода. Препарат также не следует назначать в период грудного вскармливания.

Врач должен предупредить женщин с пременопаузальным статусом или детородного возраста о необходимости адекватной контрацепции до тех пор, пока постменопаузальный статус полностью не установится.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Взрослые и пациентки пожилого возраста

Рекомендуемая доза составляет 25 мг 1 раз в сутки, желательно после еды.

У больных ранним раком молочной железы лечение препаратом рекомендуется продолжать до тех пор, пока общая длительность последовательной адъювантной гормональной терапии не достигнет 5 лет.

Лечение больных распространенным раком молочной железы длительное.

При появлении признаков прогрессирования опухолевого заболевания или контралатерального рака молочной железы лечение эксеместаном следует прекратить.

Печеночная или почечная недостаточность

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Не рекомендуется использовать у детей.

Побочное действие

Нежелательные эффекты, распределенные по системно-органным классам и частоте: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Нарушения обмена веществ и расстройства питания: часто – анорексия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в области живота, тошнота; часто – рвота, диарея, запор, диспепсия, повышение аппетита; нечасто – язва желудка*.

* Большинство пациентов имели язву желудка в анамнезе или получали терапию нестероидными противовоспалительными препаратами.

Психические расстройства: очень часто – депрессия, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение; часто – тревожность, спутанность сознания, синдром запястного канала, парестезия, гипестезия, астения; нечасто – нейропатия.

Нарушения со стороны сердца: часто – сердечная недостаточность; нечасто – инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – повышенная потливость; часто – алопеция, сыпь, кожный зуд, дерматит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и костной ткани: очень часто – суставная и

мышечно-скелетная боль (включая артралгию, боль в конечностях, боль в спине, артрит, миалгию); часто – перелом, остеопороз.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления, «приливы».

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, кашель, бронхит, синусит, фарингит, ринит, боль в грудной клетке, инфекции верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лимфедема.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – боль, повышенная утомляемость; часто – периферические отеки, гриппоподобный синдром, лихорадка, общая слабость, инфекции.

Примерно у 20 % больных (особенно у пациенток с исходной лимфопенией) наблюдалось периодическое снижение числа лимфоцитов. Однако среднее число лимфоцитов у этих больных со временем существенно не менялось и сопутствующего увеличения заболеваемости вирусными инфекциями не наблюдалось.

Постмаркетинговые исследования

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит, холестатический гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – крапивница; редко – острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Передозировка

Однократная доза препарата, которая могла бы вызвать появление опасных для жизни симптомов, не установлена. Применение эксеместана в разовой дозе до 800 мг у здоровых женщин и в суточной дозе до 600 мг у женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы хорошо переносилось. Специфических антидотов нет. Лечение симптоматическое, под регулярным контролем жизненно важных функций и тщательным наблюдением.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Эксеместан подвергается метаболизму под влиянием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и альдокеторедуктаз и не ингибирует ни один из основных изоферментов системы P450. Специфическое ингибирование изофермента CYP3A4 *кетоконазолом* не оказывает достоверного влияния на фармакокинетику эксеместана.

Исследования взаимодействия эксеместана в дозе 25 мг с *рифампицином* в дозе 600 мг ежедневно показали уменьшение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) эксеместана на 54 % и снижение максимальной концентрации (C_{max}) на 41 %. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась.

Совместное применение с противосудорожными препаратами (*фенитоин, карбамазепин*), растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный, *рифампицином* может снизить эффективность эксеместана.

Эксеместан должен с осторожностью применяться с препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический индекс.

Особые указания

Эксеместан не следует назначать женщинам с пременопаузальным эндокринным статусом, поэтому в тех случаях, когда это клинически обоснованно, постменопаузальный статус следует подтверждать определением уровней ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

Эксеместан не следует назначать одновременно с препаратами, содержащими эстрогены.

В связи с мощным эстрогенпонижающим действием эксеместана возможно уменьшение минеральной плотности костной ткани. До начала адъювантной терапии эксеместаном рекомендуется проведение денситометрии для оценки минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом или повышенным риском остеопороза. Во время лечения эксеместаном необходимо особое наблюдение за женщинами с остеопорозом с назначением соответствующей терапии.

В связи с высокой распространенностью тяжелой недостаточности витамина D у больных ранним раком молочной железы до начала терапии ингибитором ароматазы следует определить концентрацию витамина D в плазме крови. При выявлении недостаточности витамина D следует назначить препараты, содержащие данный витамин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения эксеместаном сонливости, астении и головокружения. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздерживаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская