МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эксеместан-Тева

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001708-080617
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эксеместан-Тева

Международное непатентованное или группировочное наименование: эксеместан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *активное вещество* эксеместан 25,00 мг; *вспомогательные вещества:* маннитол 40,40 мг, коповидон тип А 5,30 мг, кросповидон тип А 3,30 мг, целлюлоза микрокристаллическая силикатированная 21,30 мг (целлюлоза микрокристаллическая 20,87 мг, кремния диоксид коллоидный 0,426 мг), карбоксиметилкрахмал натрия тип А 3,70 мг, магния стеарат 1,00 мг; *пленочная оболочка:* Advantia Prime White 190100BA01 3,0 мг (гипромеллоза 6сР 1,875 мг, макрогол-400 0,375 мг, титана диоксид (Е 171) 0,75 мг).

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. На одной из сторон гравировка «25», другая сторона гладкая.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - эстрогенов синтеза ингибитор

Код АТХ: L02BG06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 эксеместана 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 (более 90%) достигается при применении доз 10-25 мг. У пациенток в постменопаузе с диагнозом рак молочной железы, получавших 25 мг ежедневно, общее содержание фермента ароматазы в организме снижалось на 98%. Эксеместан не обладает прогестагенной и эстрогенной активностью. Выявляется лишь незначительная андрогенная активность, преимущественно при применении в высоких дозах. Эксеместан не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках, что подтверждает избирательность его действия. В связи с этим нет необходимости в заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами. При применении эксеместана 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

Всасывание. После приема внутрь эксеместан быстро всасывается, в основном, из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсолютная биодоступность не установлена. Предполагают, что она ограничена экстенсивным эффектом первого прохождения через печень. При однократном приеме эксеместана в дозе 25 мг максимальная концентрация в плазме (C_{max}) составляет 18 нг/мл и достигается через 2 ч. Одновременный прием пищи увеличивает биодоступность на 40%.

Распределение. Связь с белками плазмы - приблизительно 90%. Эксеместан и его метаболиты не связываются с эритроцитами. При повторном приеме непрогнозируемой кумуляции эксеместана не наблюдается.

Метаболизм. Процесс биотрансформации эксеместана осуществляется путем окисления метиленовой группы в 6 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.

Выведение. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 24 ч. Примерно равные количества эксеместана (около 40%) выводятся с мочой и калом в течение недели. От 0,1 до 1% выводится с мочой в неизменном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. Выраженной связи между системным воздействием эксеместана и возрастом не установлено.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 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, но коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

Распространенный рак молочный 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 эстроген-положительными рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом, после завершения 2-3-летней первоначальной адъювантной терапии тамоксифеном, с целью снижения риска рецидивов (отдаленных и региональных), а также контралатерального рака молочной железы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эксеместану или к любому другому компоненту препарата; пременопаузный эндокринный статус; беременность; период лактации; возраст до 18 лет.

С осторожностью

Нарушение функции печени и 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.

Способ применения и дозы

Внутрь.

По 25 мг 1 раз в сутки предпочтительно после приема пищи.

При раннем раке молочной железы лечение препаратом рекомендуется продолжать до тех пор, пока общая длительность последовательной адъювантной гормональной терапии не достигнет 5 лет. Лечение пациентов с распространенным раком молочной железы длительное, в случае прогрессирования опухолевого заболевания терапию следует прекратить.

При печеночной или почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Нежелательные эффекты, распределенные по системно-органным классам и частоте: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000).

Нарушение 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*.

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 и 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.

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

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

Пострегистрационные 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 эксеместана, которая могла бы вызвать появление опасных для жизни симптомов, не установлена. Применение в разовой дозе 800 мг и суточной дозе 600 мг у женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы переносилось хорошо.

Лечение: симптоматическая терапия. Специфического антидота нет. Необходим контроль жизненно важных функций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 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 терапевтически индекс.

Особые указания

Препарат Эксеместан-Тева не следует назначать женщинам с пременопаузным эндокринным статусом, поэтому, в тех случаях, когда это клинически обосновано, постменопаузный статус следует подтверждать определением уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

Препарат Эксеместан-Тева не следует одновременно применять с эстроген-содержащими препаратами, так как они нивелируют его действие.

Эксеместан является фактором значительного снижения эстрогена, снижения минеральной плотности кости и, соответственно, увеличения частоты переломов. Перед началом адьювантной терапии препаратом Эксеместан-Тева пациентам с остеопорозом или риском возникновения остеопороза следует провести денсиометрию для определения минеральной плотности кости. Несмотря на недостаточное количество данных, пациентам, входящим в группы риска по остеопорозу и принимающим препарат Эксеместан-Тева, следует провести тщательное обследование и при необходимости начать лечение остеопороза.

Пациентам при лечении эксеместаном следует использовать адекватные методы контрацепции.

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 следует назначить препараты, содержащие данный витамин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При возникновении таких симптомов как сонливость, астения и головокружение рекомендуется воздержаться 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 блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: ЭйрГен Фарма Лтд.,

Уэстсайд Бизнес Парк, Олд Килмиден Роуд, Уотерфорд, Ирландия

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп.1,

тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

Специалист по регистрации



Панфилова Е.В.