

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аромазин, 25 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эксеместан

Каждая таблетка содержит 25 мг эксеместана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка содержит 30,190 мг сахарозы и 0,003 мг метилпарагидроксибензоата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Описание:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, от почти белого до сероватого цвета, 6 мм в диаметре, с маркировкой «7663» на одной стороне, выполненной черной краской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Эксеместан показан для адъювантной терапии инвазивного раннего рака молочной железы, положительного по эстрогеновым рецепторам, у женщин в постменопаузе после 2–3 лет адъювантной терапии тамоксифеном.

Эксеместан показан для терапии распространенного рака молочной железы у женщин в естественной или индуцированной постменопаузе при прогрессировании заболевания на фоне антиэстрогенной терапии. Эффективность эксеместана не была продемонстрирована у пациентов с отрицательным статусом по эстрогеновым рецепторам.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые и пожилые пациенты

Рекомендуемая доза эксеместана составляет 25 мг (1 таблетка) один раз в день, предпочтительно после еды.

У пациентов с ранним раком молочной железы лечение эксеместаном рекомендуется продолжать до тех пор, пока общая длительность комбинированной последовательной адъювантной эндокринной терапии (прием тамоксифена с последующей терапией препаратом Аромазин) не достигнет 5 лет или ранее, если наступит рецидив опухоли.

У пациентов с распространенным раком молочной железы лечение эксеместаном должно продолжаться до появления признаков прогрессирования опухолевого заболевания.

У пациентов с печеночной или почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Использование лекарственного препарата у детей не рекомендуется.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пременопаузальный статус, беременность или кормление грудью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Эксеместан нельзя назначать женщинам в пременопаузе. В связи с этим, когда это клинически целесообразно, следует подтвердить постменопаузальный статус пациентки путем оценки уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола.

Эксеместан следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек и печени.

Поскольку таблетки Аромазина содержат сахарозу, данный препарат не следует назначать пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы или сахаразы-изомальтазы.

Таблетки Аромазина содержат метилпарагидроксибензоат, который может вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные).

Поскольку эксеместан является сильнодействующим средством, снижающим содержание эстрогенов, то при приеме препарата может снижаться минеральная плотность костной ткани (МПК) и повышаться риск переломов (см. раздел 5.1). Перед началом адъювантной терапии эксеместаном пациенткам с остеопорозом или риском его развития рекомендуется проводить оценку минеральной плотности костной ткани в соответствии с действующими клиническими руководствами и клинической практикой. У пациенток с распространенным заболеванием оценку состояния костной ткани следует проводить по мере необходимости. Несмотря на то, что точные данные о влиянии терапии препаратом Аромазин на уменьшение минеральной плотности костной ткани отсутствуют, пациенткам, получающим эксеместан необходимо тщательное наблюдение и проведение адекватного лечения остеопороза, а также профилактики у пациенток из группы риска.

До начала терапии ингибиторами ароматазы следует определять уровень 25-гидроксивитамина D, поскольку у женщин с ранним раком молочной железы отмечается широкая распространенность тяжелой недостаточности этого витамина. Женщины с дефицитом витамина D должны принимать содержащие витамин D препараты.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на каждую таблетку, покрытую оболочкой, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Результаты *in vitro* показали, что эксеместан метаболизируется через систему цитохрома P450 (CYP) 3A4 и альдокеторедуктазу (см. раздел 5.2) и не ингибирует ни один из основных изоферментов CYP. В клиническом фармакокинетическом исследовании специфическое подавление функции CYP3A4 кетоконазолом не выявило значимого влияния на фармакокинетику эксеместана.

В фармакокинетическом исследовании взаимодействия эксеместана в однократной дозе 25 мг и активного индуктора CYP450 рифампицина в дозе 600 мг в сутки, было показано, что AUC эксеместана снижалась на 54%, а C_{max} – на 41%. Клиническая значимость подобного взаимодействия не оценивалась, однако совместное применение с препаратами-индукторами CYP3A4, например, такими как рифампицин, антиконвульсанты (напр., фенитоин и карбамазепин) и растительные лекарственные препараты, содержащие зверобой, может снижать эффективность лечения эксеместаном.

Эксеместан следует с осторожностью принимать с лекарственными препаратами, которые метаболизируются через систему цитохрома CYP3A4 и имеют узкое терапевтическое окно. Клинический опыт совместного применения эксеместана с другими противоопухолевыми препаратами отсутствует.

Эксеместан не следует принимать одновременно с эстрогенсодержащими лекарственными препаратами, поскольку они могут подавлять его фармакологическое действие.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют данные о применении препарата Аромазин во время беременности. В исследованиях на животных эксеместан продемонстрировал репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). В связи с этим применение эксеместана противопоказано у беременных женщин.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли эксеместан в грудное молоко. Аромазин не следует применять у женщин, кормящих грудью.

Женщины в перименопаузе или детородного возраста

Необходимо обсудить применение адекватной контрацепции у женщин детородного возраста, включая женщин в перименопаузе или с недавним развитием постменопаузы до ее полного подтверждения (см. раздел 4.3 и 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Аромазин оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Сообщалось о возникновении сонливости, вялости, слабости и головокружения после применения эксеместана. Пациенты должны быть проинформированы о том, что при появлении указанных симптомов их способность к управлению автомобилем и другими механизмами может быть нарушена.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Эксеместан в стандартной дозировке 25 мг/сутки в целом хорошо переносился во всех клинических исследованиях. Нежелательные явления обычно были легкой или средней степени тяжести.

Частота прекращения лечения из-за развития нежелательных реакций составила 7,4% в исследованиях у пациентов с ранним раком молочной железы, которые получали адъювантное лечение эксеместаном после первоначальной адъювантной терапии тамоксифеном. Наиболее частыми нежелательными реакциями были приливы (22%), артралгия (18%) и усталость (16%).

Частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций составляла 2,8% во всей популяции пациентов с распространенным раком молочной железы. Наиболее частыми нежелательными реакциями были приливы (14%) и тошнота (12%).

Большинство нежелательных реакций могло быть следствием нормальной фармакологической недостаточности эстрогена (например, приливы).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде, перечислены в соответствии с системно-органными классами и частотой возникновения.

Частота развития определялась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно-органные классы	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения (**)	Тромбоцитопения (**)			Снижение количества лимфоцитов (**)
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность		
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия			
Психические нарушения	Депрессия, бессонница				
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Карпальный туннельный		Сонливость	

		синдром, парестезия			
Нарушения со стороны сосудов	Приливы				
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, тошнота	Рвота, диарея, запор, диспепсия			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Гепатит (†), гепатит с холестазом (†)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз	Алопеция, сыпь, крапивница, зуд		Острый генерализованный экзантематозный пустулез (†)	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в суставах и мышцах (*)	Перелом, остеопороз			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль, усталость	Периферические отеки, астения			
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение щелочной фосфатазы в плазме крови				

(*) Включают: артралгию и менее часто боль в конечности, остеоартрит, боль в спине, артрит, миалгию и скованность суставов.

(**) У пациентов с распространенным раком молочной железы редко сообщалось о случаях тромбоцитопении и лейкопении. Случайное снижение лимфоцитов наблюдалось у примерно 20% пациентов, получавших препарат Аромизин, особенно у пациентов с ранее существовавшей лимфопенией; однако среднее число лимфоцитов у этих пациентов достоверно не менялось с течением времени и не наблюдалось соответствующего увеличения заболеваемости вирусными инфекциями. Эти эффекты не наблюдались у пациентов, получавших лечение в исследованиях по поводу раннего рака молочной железы.

(†) Частота вычисляется по правилу 3/X.

В приведенной ниже таблице представлена частота заранее предопределенных нежелательных реакций и заболеваний в исследовании раннего рака молочной железы

Intergroup Exemestane Study (IES), вне зависимости от причины возникновения, у пациентов, получавших терапию в ходе исследования и в течение до 30 дней после ее прекращения.

Нежелательные реакции и заболевания	Эксеместан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Приливы	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Усталость	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Головная боль	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Бессонница	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Повышенное потоотделение	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%)
Другие виды рака	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%)
Остеопоротические переломы	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Инфаркт миокарда	13 (0,6%)	4 (0,2%)

В исследовании IES частота ишемических проявлений со стороны сердца в группах, получавших эксеместан и тамоксифен, составила 4,5% и 4,2%, соответственно. Не было отмечено значимых различий по любым индивидуальным сердечно-сосудистым событиям, включавшим артериальную гипертензию (9,9% и 8,4%, соответственно), инфаркт миокарда (0,6% и 0,2%, соответственно) и сердечную недостаточность (1,1% и 0,7%, соответственно).

В исследовании IES применение эксеместана сопровождалось более высокой частотой развития гиперхолестеринемии по сравнению с тамоксифеном (3,7% и 2,1%, соответственно).

В отдельном двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем женщин в постменопаузе с ранним раком молочной железы и низким риском, получавшими

эксеместан (n=73) или плацебо (n=73) в течение 24 месяцев, применение эксеместана сопровождалось снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови на 7-9% по сравнению с увеличением на 1% в группе плацебо. Также в группе эксеместана отмечалось снижение аполипопротеина A1 на 5–6% по сравнению с 0–2% в группе плацебо. Влияние на другие показатели липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, аполипопротеин В и липопротеин а) было сопоставимо в обеих группах лечения. Клиническая значимость полученных результатов не установлена.

В исследовании IES частота развития язвы желудка была выше в группе пациентов, принимавших эксеместан, по сравнению с группой пациентов, принимавших тамоксифен (0,7% и <0,1%, соответственно). Большинство пациентов с наличием язвы желудка в группе эксеместана получали в качестве сопутствующей терапии нестероидные противовоспалительные средства и/или имели язву желудка в анамнезе.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел.: +7 (499) 578-02-20

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

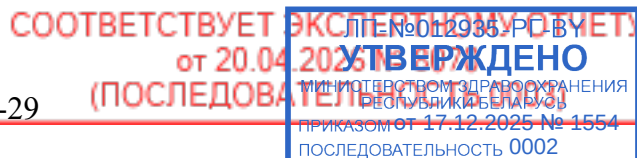
Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Тел. отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>



4.9. Передозировка

Были проведены клинические исследования, в которых однократная доза эксеместана до 800 мг у здоровых женщин волонтеров, и ежедневная доза до 600 мг у женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы, переносились хорошо. Величина однократной дозы эксеместана, которая может привести к опасным для жизни симптомам, неизвестна. В исследованиях на крысах и собаках летальность наблюдалась при однократных пероральных дозах, которые были в 2000 и 4000 раз больше, соответственно, рекомендуемой дозы для человека при расчете в мг/м². Специфического антидота при передозировке нет, поэтому лечение должно быть симптоматическим. Показана общая поддерживающая терапия, включающая частый мониторинг основных показателей жизненно важных функций, а также тщательное наблюдение за пациентом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антагонисты гормонов и родственные соединения. Ингибиторы ароматазы.

Код АТХ: L02BG06

Механизм действия

Эксеместан является необратимым стероидным ингибитором ароматазы, сходным по структуре с природным субстратом андростеноидином. У женщин в постменопаузе эстрогены продуцируются в основном путем превращения андрогенов в эстрогены под действием фермента ароматазы в периферических тканях. Блокирование эстрогенов путем ингибирования ароматазы является эффективным и селективным лечением гормонозависимого рака молочной железы у женщин в постменопаузе. У данной категории женщин пероральное применение эксеместана значительно снижало концентрации эстрогена в сыворотке крови, начиная с дозы 5 мг и достигая максимального снижения

(>90%) при применении доз 10-25 мг. У пациенток в постменопаузе с раком молочной железы, получавших 25 мг препарата ежедневно, общее содержание ароматазы в организме снижалось на 98%.

Эксеместан не обладает прогестогенной или эстрогенной активностью. Незначительная андрогенная активность, вероятно благодаря 17-гидропроизводным, наблюдалась преимущественно при высоких дозах. В клинических исследованиях многократное ежедневное применение эксеместана не оказывало влияния на биосинтез кортизола или альдостерона надпочечниками, который оценивался до или после введения АКТГ, тем самым, демонстрируя свою избирательность относительно других ферментов, участвующих в стероидогенном метаболическом пути.

В связи с этим заместительная терапия глюкокортикоидами или минералокортикоидами не требуется. Даже при небольших дозах эксеместана наблюдалось незначительное дозозависимое повышение уровней ЛГ и ФСГ. Однако, этот эффект является ожидаемым для препаратов этого фармакологического класса и, вероятно, является результатом снижения уровня эстрогенов, которые стимулируют секрецию гипофизом гонадотропинов (в том числе и у женщин в постменопаузе).

Клиническая эффективность и безопасность

Адъювантная терапия раннего рака молочной железы

В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании (IES) участвовали 4724 пациентки в постменопаузе с первичным раком молочной железы, положительным по эстрогеновым рецепторам или с неизвестным рецепторным статусом, у которых не было рецидива заболевания в течение от 2 до 3 лет на фоне адъювантной терапии тамоксифеном. Пациентки были рандомизированы для получения эксеместана (25 мг в день) в течение от 3 до 2 лет или тамоксифена (20 или 30 мг в день) для завершения полного 5-летнего курса гормональной терапии.

Результаты исследования IES при медиане последующего наблюдения 52 месяца

Результаты при медиане продолжительности лечения 30 месяцев и медиане последующего наблюдения 52 месяца продемонстрировали, что последующее лечение эксеместаном после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2-3 лет обеспечивает клинически и

статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. Результаты анализа продемонстрировали, что в течение оцениваемого периода времени эксеместан снижал риск рецидива рака молочной железы на 24% по сравнению с тамоксифеном (отношение рисков 0,76; $p = 0,00015$). Преимущество эксеместана над тамоксифеном в отношении БРВ было отмечено независимо от вовлечения лимфатических узлов или предшествующей химиотерапии.

Аромазин также значительно снижал риск развития контралатерального рака молочной железы (отношение рисков 0,57, $p = 0,04158$).

Во всей исследуемой популяции в группе эксеместана наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости (222 события) по сравнению с группой тамоксифена (262 события) с отношением рисков, равным 0,85 (логранговый тест: $p = 0,07362$), что свидетельствовало о снижении риска смерти на 15% в пользу эксеместана. Статистически значимое снижение риска смерти на 23% (отношение рисков для общей выживаемости 0,77; тест Вальда хи-квадрат: $p = 0,0069$) было отмечено для эксеместана по сравнению с тамоксифеном при использовании коррективки на основании заранее предусмотренных прогностических факторов (таких, как статус по эстрогеновым рецепторам (ER), вовлечение лимфатических узлов, предшествующая химиотерапия, проведение заместительной гормональной терапии и лечение бисфосфонатами).

Основные результаты эффективности у всех пациентов с положительным статусом по эстрогеновым рецепторам при медиане последующего наблюдения 52 месяца (популяция пациентов с назначенным лечением (intention to treat population)):

Конечная точка Популяция	Эксеместан Случаи /N (%)	Тамоксифен Случаи /N (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	р- значение *
Безрецидивная выживаемость (БРВ) ^a				
Все пациенты	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67–0,88)	0,00015
ER+ пациенты	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65–0,88)	0,00030
Контралатеральный рак молочной железы				
Все пациенты	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33–0,99)	0,04158
ER+ пациенты	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30–0,95)	0,03048
Бессобытийная выживаемость ^b				
Все пациенты	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65–0,89)	0,00041
ER+ пациенты	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62–0,87)	0,00038

Выживаемость без отдаленных метастазов^в				
Все пациенты	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70–0,98)	0,0262
ER+ 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
ER+ пациенты	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68–1,02)	0,07569

* логранговый тест; ER+ пациенты = пациенты с эстрогенположительными рецепторами;

^а Безрецидивная выживаемость определяется как первое появление регионарных или отдаленных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть по любой причине.

^б Бессобытийная выживаемость определяется как первое появление регионарных или отдаленных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть от рака молочной железы.

^в Выживаемость без отдаленных метастазов определяется как первое появление отдаленных метастазов или смерть от рака молочной железы.

^г Общая выживаемость определяется как случаи смерти по любой причине.

По данным дополнительного анализа в подгруппе пациентов с положительными эстрогеновыми рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом, отношение рисков для общей выживаемости без учета корректировки составило 0,83 (логранговый тест: $p = 0,04250$), что отражает клинически и статистически значимое снижение риска смерти на 17%.

Результаты подисследования IES для оценки влияния терапии на костную ткань показали, что у женщин, получавших эксеместан после 2–3 лет лечения тамоксифеном, наблюдалось умеренное снижение минеральной плотности костной ткани. В целом, частота возникновения переломов в течение 30-месячного периода лечения была выше у пациентов, получавших эксеместан, по сравнению с получавшими тамоксифен (4,5% и 3,3%, соответственно, $p = 0,038$).

Результаты подисследования IES для оценки влияния терапии на толщину эндометрия указывают, что после двух лет лечения была зарегистрирована 33% медиана снижения толщины эндометрия у пациентов, получавших лечение эксеместаном, по сравнению с незначительным отклонением у пациентов, получавших тамоксифен. Утолщение эндометрия, отмеченное в начале лечения, подверглось обратному развитию до нормального состояния (<5 мм) у 54% пациентов, принимавших эксеместан.

Результаты исследования IES при медиане последующего наблюдения 87 месяцев

Результаты при медиане продолжительности лечения 30 месяцев и медиане последующего наблюдения 87 месяцев продемонстрировали, что последующее лечение эксеместаном

после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2–3 лет обеспечивает клинически и статистически значимое увеличение БРВ по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. Результаты анализа продемонстрировали, что в течение оцениваемого периода времени эксеместан снижал риск рецидива рака молочной железы на 16% по сравнению с тамоксифеном (отношение рисков 0,84, $p = 0,002$).

В целом, было отмечено преимущество эксеместана над тамоксифеном в отношении БРВ независимо от вовлечения лимфатических узлов или предшествующей химиотерапии или гормональной терапии. Статистическая значимость не сохранялась в нескольких подгруппах с небольшими размерами выборки. Это демонстрирует тенденцию в пользу эксеместана у пациентов с более чем 9 положительными лимфатическими узлами или предшествующей химиотерапией CMF. У пациентов с неизвестным статусом лимфатических узлов, другой предшествующей химиотерапией, а также с неизвестным / отсутствующим результатом предыдущей гормональной терапии наблюдалась статистически незначимая тенденция в пользу тамоксифена.

Эксеместан также значительно увеличивал бессобытийную выживаемость (отношение рисков 0,82, $p = 0,00263$) и выживаемость без отдаленных метастазов (отношение рисков 0,85, $p = 0,02425$).

Эксеместан также снижал риск развития контралатерального рака молочной железы, однако данный эффект уже не был статистически значимым (отношение рисков 0,74, $p = 0,12983$). Во всей исследуемой популяции наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости для эксеместана (373 события) по сравнению с тамоксифеном (420 событий) с отношением рисков 0,89 (логранговый тест: $p = 0,08972$), что выражалось в снижении риска смерти на 11% в пользу эксеместана. Статистически значимое снижение риска смерти на 18% (отношение рисков для общей выживаемости 0,82; тест Вальда хи-квадрат: $p = 0,0082$) наблюдалось для эксеместана по сравнению с тамоксифеном при использовании коррективы на основании заранее предусмотренных прогностических факторов (т.е. статус по ER, статус лимфатических узлов, предшествующая химиотерапия, проведение заместительной гормональной терапии и лечение бисфосфонатами).

По данным дополнительного анализа в подгруппе пациентов с положительными эстрогеновыми рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом, отношение рисков для общей выживаемости без учета корректировки составляло 0,86 (логранговый тест: $p = 0,04262$), что демонстрирует клинически и статистически значимое снижение риска смерти на 14%.

Результаты подисследования влияния терапии на костную ткань продемонстрировали, что лечение эксеместаном в течение 2-3 лет после 2-3 летней терапии тамоксифеном увеличивало потерю костной массы в процессе лечения (среднее изменение МПК от исходного уровня к 36 месяцу в %: -3,37 [позвоночник], - 2,96 [проксимальный отдел бедренной кости] для эксеместана и -1,29 [позвоночник], - 2,02 [проксимальный отдел бедренной кости] для тамоксифена). Однако к концу 24-месячного периода наблюдения после лечения, различия в изменении МПК по сравнению с исходным уровнем в обеих группах лечения были минимальными. При этом в группе тамоксифена наблюдалось несколько более выраженное финальное снижение МПК во всех участках (среднее изменение МПК в % от исходного состояния к уровню через 24 месяца после лечения: -2,17 [позвоночник], - 3,06 [проксимальный отдел бедренной кости] для эксеместана и - 3,44 [позвоночник], - 4,15 [проксимальный отдел бедренной кости] для тамоксифена).

Частота переломов, о которых сообщалось во время лечения и периода последующего наблюдения, была достоверно выше в группе эксеместана, чем в группе тамоксифена (169 [7,3%] против 122 [5,2%], $p = 0,004$), но не было отмечено различий в количестве остеопоротических переломов.

Результаты исследования IES при медиане последующего наблюдения 119 месяцев

Результаты при медиане продолжительности лечения 30 месяцев и медиане последующего наблюдения 119 месяцев, показали, что последующее лечение эксеместаном после адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2 - 3 лет обеспечивает клинически и статистически значимое увеличение БРВ по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. Результаты анализа продемонстрировали, что в течение оцениваемого периода времени эксеместан снижал риск рецидива рака молочной железы на 14% по сравнению с тамоксифеном (отношение рисков 0,86, $p = 0,00393$). Преимущество эксеместана над тамоксифеном в отношении БРВ было отмечено независимо от вовлечения лимфатических узлов или предшествующей химиотерапии.

Эксеместан также достоверно увеличивал бессобытийную выживаемость (отношение рисков 0,83, $p < 0,00152$) и выживаемость без отдаленных метастазов (отношение рисков 0,86, $p = 0,02213$). Эксеместан также снижал риск развития контралатерального рака молочной железы, однако данный эффект уже не был статистически значимым (отношение рисков 0,75, $p = 0,10707$).

Во всей исследуемой популяции общая выживаемость статистически не различалась между двумя группами: количество смертей составило 467 (19,9%) в группе эксеместана и 510 (21,5%) - в группе тамоксифена (отношение рисков 0,91, $p = 0,155737$, без поправки на множественное тестирование). В субпопуляции пациентов с положительными эстрогеновыми рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом нескорректированное отношение рисков общей выживаемости составляло 0,89 (логранговый тест: $p = 0,07881$) в группе эксеместана по сравнению с группой тамоксифена.

Во всей исследуемой популяции статистически значимое снижение риска смерти на 14% (отношение рисков для общей выживаемости 0,86; тест Вальда хи-квадрат: $p = 0,0257$) наблюдалось для эксеместана по сравнению с тамоксифеном при использовании корректировки на основании заранее предусмотренных прогностических факторов (т.е. статус по ER, статус лимфатических узлов, предшествующая химиотерапия, проведение заместительной гормональной терапии и лечение бисфосфонатами).

У пациентов, получавших эксеместан, по сравнению с пациентами, получавшими терапию только тамоксифеном (9,9% против 12,4%), наблюдалась более низкая частота других первичных видов рака (не затрагивающих молочную железу).

В основном исследовании при медиане последующего наблюдения для всех участников около 119 месяцев (0 – 163,94) и медиане продолжительности терапии эксеместаном около 30 месяцев (0 – 40,41), сообщалось о возникновении переломов у 169 (7,3%) пациентов в группе эксеместана по сравнению с 122 (5,2%) пациентами из группы тамоксифена ($p = 0,004$).

Результаты эффективности из исследования IES у женщин с ранним раком молочной железы в постменопаузе (ITT)

	Количество случаев		Отношение рисков	
	Экземестан	Тамоксифен	Отношение рисков	р-Значение
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана последующего наблюдения 34,5 месяцев				
Безрецидивная выживаемость ^a	213	306	0,69 (95% ДИ: 0,58-0,82)	0,00003
Бессобытийная выживаемость ^b	171	262	0,65 (95% ДИ: 0,54-0,79)	<0,00001
Контралатеральный рак молочной железы	8	25	0,32 (95% ДИ: 0,15-0,72)	0,00340
Выживаемость без отдаленных метастазов ^b	142	204	0,70 (95% ДИ: 0,56-0,86)	0,00083
Общая выживаемость ^г	116	137	0,86 (95% ДИ: 0,67-1,10)	0,22962
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана последующего наблюдения 52 месяца				
Безрецидивная выживаемость ^a	354	453	0,77 (95% ДИ: 0,67-0,88)	0,00015
Бессобытийная выживаемость ^b	289	373	0,76 (95% ДИ: 0,65-0,89)	0,00041
Контралатеральный рак молочной железы	20	35	0,57 (95% ДИ: 0,33-0,99)	0,04158
Выживаемость без отдаленных метастазов ^b	248	297	0,83 (95% ДИ: 0,70-0,98)	0,02621
Общая выживаемость ^г	222	262	0,85 (95% ДИ: 0,71-1,02)	0,07362
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана последующего наблюдения 87 месяцев				
Безрецидивная выживаемость ^a	552	641	0,84 (95% ДИ: 0,75-0,94)	0,002
Бессобытийная выживаемость ^b	434	513	0,82 (95% ДИ: 0,72-0,94)	0,00263
Контралатеральный рак молочной железы	43	58	0,74 (95% ДИ: 0,50-1,10)	0,12983
Выживаемость без отдаленных метастазов ^b	353	409	0,85 (95% ДИ: 0,74-0,98)	0,02425
Общая выживаемость ^г	373	420	0,89 (95% ДИ: 0,77-1,02)	0,08972
Медиана продолжительности лечения 30 месяцев и медиана последующего наблюдения 119 месяцев				
Безрецидивная выживаемость ^a	672	761	0,86 (95% ДИ: 0,77-0,95)	0,00393
Бессобытийная выживаемость ^b	517	608	0,83 (95% ДИ: 0,74-0,93)	0,00152
Контралатеральный рак молочной железы	57	75	0,75 (95% ДИ: 0,53-1,06)	0,10707

Результаты эффективности из исследования IES у женщин с ранним раком молочной железы в постменопаузе (ITT)

	Количество случаев		Отношение рисков	
	Эксеместан	Тамоксифен	Отношение рисков	p-Значение
Выживаемость без отдаленных метастазов ^в	411	472	0,86 (95% ДИ: 0,75-0,98)	0,02213
Общая выживаемость ^г	467	510	0,91 (95% ДИ: 0,81-1,04)	0,15737

ДИ = доверительный интервал; IES = Межгрупповое исследование эксеместана (Intergroup Exemestane Study); ITT = популяция пациентов с назначенным лечением.

- Безрецидивная выживаемость определяется как первое появление региональных или отдаленных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть по любой причине.
- Бессобытийная выживаемость определяется как первое появление региональных или отдаленных метастазов, развитие контралатерального рака молочной железы или смерть от рака молочной железы.
- Выживаемость без отдаленных метастазов определяется как первое появление отдаленных метастазов или смерть от рака молочной железы.
- Общая выживаемость определяется как случаи смерти по любой причине.

Лечение распространенного рака молочной железы

В рандомизированном, оцененном экспертами, контролируемом клиническом исследовании было показано, что ежедневная доза эксеместана 25 мг вызывает статистически достоверное увеличение выживаемости, времени до прогрессирования (ТТР), времени до неэффективности терапии (ТТФ) по сравнению со стандартным гормональным лечением мегестрола ацетатом женщин с распространенным раком молочной железы в период менопаузы, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после или в период лечения тамоксифеном, использованном в качестве адъювантой терапии или в качестве терапии первой линии для лечения распространенного заболевания.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема таблеток препарата Аромизин, эксеместан быстро абсорбируется. Фракция дозы, абсорбированной из желудочно-кишечного тракта, является высокой. Абсолютная биодоступность препарата у человека не установлена. Предполагается, что она ограничена экстенсивным эффектом первого прохождения через печень. Подобный эффект приводил к абсолютной биодоступности у крыс и собак, равной

5%. При однократном приеме дозы 25 мг C_{max} в плазме составляет 18 нг/мл и достигается через 2 часа. Одновременный прием пищи увеличивает биодоступность препарата на 40%.

Распределение

Объем распределения эксеместана, без поправки на пероральную биодоступность (V/F) равен около 20 000 л. Фармакокинетика эксеместана является линейной и конечный период полувыведения составляет 24 часа. Связывание с белками плазмы составляет 90% и не зависит от концентрации препарата. Эксеместан и его метаболиты не связываются с эритроцитами.

После повторного приема не происходит непредвиденного накопления эксеместана.

Биотрансформация и элиминация

Эксеместан метаболизируется путем окисления метиленовой группы в позиции 6 с участием изофермента CYP 3A4 и/или путем восстановления 17-кетогруппы ферментом альдоредуктазой с последующей конъюгацией. Клиренс эксеместана без поправки на пероральную биодоступность (CL/F) равен примерно 500 л/час. Метаболиты эксеместана либо неактивны, либо демонстрируют значительно меньшее ингибирование ароматазы, чем исходное вещество. 1% принятой дозы препарата выводится с мочой в виде неизмененного эксеместана. После приема внутрь эксеместана, меченного радиоактивным ^{14}C , приблизительно равные количества (около 40%) дозы радиоактивности препарата выводились с мочой и калом в течение недели.

Лица пожилого возраста

Возраст: выраженной корреляции между системным воздействием эксеместана и возрастом не наблюдалось.

Почечная недостаточность

У пациенток с тяжелой почечной недостаточностью (CL креатинина <30 мл/мин) системное воздействие эксеместана в 2 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Учитывая профиль безопасности эксеместана, коррекции дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

У пациенток со средней или тяжелой степенью печеночной недостаточности системное воздействие эксеместана в 2–3 раза выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Учитывая профиль безопасности эксеместана, коррекции дозы не требуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические исследования

Результаты исследований токсичности повторных доз у крыс и собак, в целом, соотносились с фармакологической активностью эксеместана с такими эффектами, как влияние эксеместана на репродуктивные и вспомогательные органы. Другие токсические эффекты (на печень, почки или центральную нервную систему) наблюдались только при воздействии доз, значительно превосходящих максимальное воздействие у человека, что указывает на малую вероятность этих эффектов при клиническом использовании.

Мутагенность

Эксеместан не обнаруживал генотоксичности на бактериях (тест Эймса), в клетках V79 китайского хомячка, в гепатоцитах крыс и в микроядерном тесте на мышах. Несмотря на то, что эксеместан был кластогенным в лимфоцитах при исследовании *in vitro*, он не был кластогенным в двух исследованиях *in vivo*.

Репродуктивная токсикология

Эксеместан был эмбриотоксичен у крыс и кроликов при системных уровнях воздействия, не отличавшихся от дозы 25 мг/сут при применении у человека. Не было выявлено признаков тератогенности.

Канцерогенность

В двухгодичном исследовании канцерогенности у самок крыс не наблюдалось случаев рака, связанных с лечением. Исследование на самцах крыс было закончено на 92 неделе в связи с ранней смертью из-за хронической нефропатии. В двухгодичном исследовании на мышах наблюдалось увеличение случаев новообразований печени у обоих полов при промежуточной и высокой дозе (150 и 450 мг/кг в день). Считается, что этот факт связан с индукцией печеночных микросомальных ферментов, этот эффект наблюдался у мышей, но не в клинических исследованиях. У самцов мышей при высоких дозах (450 мг/кг в день) также наблюдалось увеличение случаев почечной тубулярной аденомы. Это изменение

рассматривается как видо- и поло-специфичное и имеет место при дозе, которая в 63 раза больше, чем терапевтическая доза человека. Ни один из этих наблюдаемых эффектов не считается клинически значимым для лечения пациенток эксеместаном.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Маннит;

Целлюлоза микрокристаллическая;

Гипромеллоза;

Натрия крахмалгликолят (тип А);

Кросповидон;

Магния стеарат;

Полисорбат 80;

Кремния диоксид коллоидный гидратированный

Оболочка таблетки:

Сахароза;

Титана диоксид (E171);

Гипромеллоза;

Магния карбонат, легкий;

Поливиниловый спирт;

Макрогол 6000;

Симетикона эмульсия;

Метилпарагидроксибензоат;

Воск цетилэфирный;

Тальк;

Воск Карнаубский.

Чернила (для нанесения маркировки на таблетки):

Шеллак;

Этанол;

Изобутанол;

Краситель железа оксид (E 172);

Титана диоксид (E 171).

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 таблеток в блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001–2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл.почта: belarusro@pfizer.com

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аромазин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.