

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.06.14 № 437
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13698/01/01

ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
31.03.2016 № 288

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕКЗЕМАРИН
(EXEMARIN)

Склад:

діюча речовина: екеместане;

1 таблетка містить екеместану 25 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), коповідон (тип А), кроповідон (тип А), целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат (Е 470);

оболонка Advantia Prime White 190100BA01: гіпромелоза (Е 464), макрогол 400, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з позначкою «25» з одного боку та гладенькі з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Антагоністи гормонів та аналогічні засоби. Інгібітори ферментів. Код АТХ L02B G06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Екеместан є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібним за своєю структурою до природної речовини андростендіону. У жінок у постменопаузі естрогени продукуються переважно шляхом перетворення андрогенів на естрогени під впливом ферменту ароматази у периферичних тканинах. Блокування утворення естрогенів шляхом інгібування ароматази є ефективним і селективним методом лікування гормонозалежного раку молочної залози у жінок у постменопаузі. У жінок у постменопаузі екеместан достовірно знижує концентрацію естрогенів у сироватці крові, починаючи з дози 5 мг; максимальне зниження (> 90 %) досягається при застосуванні дози 10-25 мг. У пацієнок у постменопаузі з діагнозом рак молочної залози, які отримували 25 мг препарату щоденно, загальний рівень ароматази знижувався на 98 %.

Екеместан не має прогестогенної та естрогенної активності. Невелика андрогенна активність, імовірно, пов'язана з 17-гідродеривативом, спостерігалася головним чином при застосуванні препарату у високих дозах. Під час досліджень тривалого щоденного застосування екеместан не впливав на біосинтез таких гормонів як кортизол або альдостерон, рівень яких змінювався перед або після тесту АСТН; цим була продемонстрована селективність стосовно інших ферментів, що беруть участь у гормональному обміні. У зв'язку з цим немає необхідності у замісній терапії глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами.

Незначне підвищення рівнів лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів у сироватці відзначається навіть при низьких дозах; цей ефект, однак, є очікуваним для препаратів цієї фармакологічної групи; ймовірно, він розвивається за принципом зворотного зв'язку, на рівні гіпофіза: зниження концентрації естрогенів стимулює секрецію гіпофізом гонадотропінів (також і у жінок у постменопаузі).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому екземестан швидко абсорбується. Доза, що поглинається з шлунково-кишкового тракту, висока. Абсолютної біологічної доступності не встановлено, хоча розповсюдження має бути обмежено ефектом першого проходження. При одноразовому прийомі дози 25 мг після їди середній рівень у плазмі крові досягає максимуму через 2 години і дорівнює 17 нг/мл. Фармакокінетика екземестану є лінійною і не залежить від часу, при тривалому застосуванні кумуляції не спостерігалось. Кінцевий час напіввиділення препарату становить приблизно 24 години. Встановлено, що їжа покращує всмоктування: рівень у плазмі при цьому на 40 % вищий, ніж у пацієток, які приймали препарат натше.

Розподіл. Об'єм розподілу екземестану великий. Зв'язування препарату з білками плазми крові становить приблизно 90 %; при цьому ступінь зв'язування не залежить від загальної концентрації. Екземестан і його метаболіти не зв'язуються з еритроцитами.

Метаболізм та екскреція. Екземестан метаболізується шляхом окиснення метиленової групи (6) за участю ізоферменту CYP 3A4 та/або шляхом відновлення 17-кетогрупи за участю альдокеторедуктази і подальшої кон'югації. Кліренс екземестану становить 500 л/год. Щодо інгібування ароматази ці метаболіти або неактивні, або менш активні, ніж вихідна сполука. Після перорального прийому одноразової дози екземестану, міченого радіоактивним ізотопом ¹⁴C, було встановлено, що елімінація препарату та його метаболітів в основному завершувалася протягом тижня, при цьому рівні частини дози виводились із сечею та з калом (40 %). 0,1-1% радіоактивної дози виділявся з сечею у вигляді незміненого радіоактивно міченого екземестану.

Спеціальні групи

Вік. Ніякої істотної кореляції між системним виділенням екземестану і віком не спостерігалось.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із погіршенням функції нирок ($CL_{cr} < 30$ мл/хв) системне виділення екземестану було вдвічі вищим порівняно з таким у здорових добровольців.

Враховуючи дані безпеки екземестану, регулювання дози не є необхідним.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів із помірним або серйозним порушенням функції печінки системне виділення екземестану вдвічі-втричі вище порівняно зі здоровими добровольцями. Враховуючи дані безпеки екземестану, регулювання дози не є необхідним.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ад'ювантна терапія у жінок з інвазивним раком молочної залози ранніх стадій з позитивною пробою на естрогенові рецептори у період постменопаузи після 2-3 років початкової ад'ювантної терапії тамоксифеном.

Лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природнім чи індукованим постменопаузним статусом, у яких виявлено прогресування хвороби після терапії антиестрогенами. Не була продемонстрована ефективність у пацієток з негативною пробою на естрогенові рецептори.

Протипоказання.

Екземарин протипоказаний пацієткам з гіперчутливістю до активного інгредієнта препарату або до будь-якого іншого компонента препарату. Препарат також протипоказаний жінкам у передменопаузальному періоді, жінкам у період вагітності або годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Результати досліджень *in vitro* показали, що цей препарат метаболізується під впливом цитохрому P450 (CYP) 3A4 та альдокеторедуктаз і не блокує жодного з основних CYP-ізоферментів. У ході клінічного фармакокінетичного дослідження було встановлено, що специфічне інгібування CYP3A4 кетоконазолом не впливає на фармакокінетику екземестану. При вивченні взаємодії рифампіцину, потужного індуктора CYP450, у дозі 600 мг на добу і екземестану в одноразовій дозі 25 мг площа під кривою «концентрація-час» екземестану зменшувалася на 54 % і максимальна концентрація – на 41 %. Оскільки клінічне значення цього ефекту не досліджували, одночасне застосування препаратів, таких як рифампіцин, протисудомні засоби (наприклад, фенітоїн і карбамазепін), та фітопрепаратів, що містять звіробій, який є індуктором CYP3A4, може зменшити ефективність екземестану.

Препарат слід з обережністю застосовувати з лікарськими засобами, які метаболізуються через CYP3A4 і мають вузьке терапевтичне вікно. Не зареєстровано позитивних клінічних випадків застосування екземестану з іншими протипухлинними препаратами.

Екземестан не слід застосовувати з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони чинять негативну фармакологічну дію.

Особливості застосування.

До початку лікування інгібіторами ароматази потрібно проводити оцінку рівнів 25-гідрокси вітаміну D в організмі, оскільки часто виникає тяжкий дефіцит, пов'язаний з ранніми стадіями раку молочної залози. Жінкам з дефіцитом вітаміну D необхідно отримувати додатково вітамін D.

Враховуючи механізм дії, Екземарин не слід призначати жінкам із пременопаузним ендокринним статусом. Тому у прийнятних клінічних випадках необхідно встановити постменопаузний статус шляхом оцінки рівнів ЛГ, ФСГ та естрадіолу.

Враховуючи, що Екземарин є препаратом, який сильно знижує рівень естрогенів, можна очікувати зменшення мінеральної щільності кісток. Упродовж ад'ювантної терапії препаратом жінкам, які страждають на остеопороз або є ризик його виникнення, слід оцінити параметри мінеральної щільності кісток за допомогою денситометрії на початку лікування. За пацієнтами, які застосовують Екземарин, потрібно спостерігати, а при необхідності - розпочати терапію остеопорозу.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У пацієнтів з ураженням нирок тяжкого ступеня ($CL_{cr} < 30$ мл/хв) рівень експозиції екземестану був вдвічі вищий порівняно зі здоровими добровольцями. Коригування дози не потрібне.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

У пацієнтів з ураженням печінки середнього або тяжкого ступеня рівень експозиції екземестану у 2-3 рази вищий порівняно зі здоровими добровольцями. Коригування дози не потрібне.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, тому Екземарин протипоказаний для застосування вагітним жінкам.

Годування груддю. Не слід застосовувати препарат жінкам у період годування груддю.

Жінки у періменопаузальному періоді або з потенціалом народжувати.

З жінками, які мають потенціал завагітніти, лікар має обговорити необхідність у відповідній контрацепції, а також із жінками, які знаходяться у періменопаузальному або нещодавно перейшли у постменопаузальний період, поки їх постменопаузальний статус не стане повністю вивчений.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Під час застосування препарату повідомлялося про сонливість, сомноленцію, астенію та запаморочення. У разі виникнення цих явищ, пацієнти повинні бути повідомлені про те, що

їх фізичні та/або психічні можливості, необхідні для керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, можуть погіршуватися.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнтки літнього віку

Екземарин рекомендується приймати по 25 мг 1 раз на добу щоденно, бажано після їди.

У пацієток, із раком молочної залози на ранніх стадіях, лікування за допомогою Екземарину необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії Екземарином після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини.

У пацієток з поширеним раком молочної залози лікування Екземарином слід продовжувати, поки прогресія пухлини очевидна.

Пацієткам із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна.

Діти.

Препарат не рекомендується для застосування дітям.

Передозування.

Дані про застосування екземестану в разових дозах 600-800 мг свідчать про добру переносимість цих доз. Одноразова доза екземестану, що може спричинити появу небезпечних для життя симптомів, не встановлена.

Лікування. Специфічного антидоту при передозуванні не існує; слід проводити симптоматичне лікування. Показані загальні підтримуючі заходи, в тому числі частий контроль ознак життєдіяльності і ретельне спостереження за станом пацієнта.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції різних органів і систем організму. Дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

З боку метаболізму та обміну речовин: часто – анорексія.

З боку психіки: дуже часто – депресія, безсоння.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, запаморочення; часто – зап'ястний тунельний синдром; нечасто – сонливість.

З боку судин: дуже часто – припливи.

З боку травного тракту: дуже часто – біль у животі, нудота; часто – блювання, діарея, закреп, диспепсія.

З боку гепатобіліарної системи: дуже часто – підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

З боку шкіри та підшкірної тканини: дуже часто – збільшення потовиділення; часто – алопеція, висипання.

З боку кістково-м'язової системи: дуже часто – біль у суглобах і м'язах (включаючи артралгію та меншою мірою – біль у кінцівках, у спині, остеоартрит, артрит, міалгію, скутість у суглобах); часто – переломи, остеопороз.

Загальні розлади: дуже часто – біль, підвищена втомлюваність; часто – периферичні набряки; нечасто – астенія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: у пацієток із поширеним раком молочної залози рідко повідомлялося про тромбоцитопенію та лейкопенію.

Постмаркетинговий досвід

З боку імунної системи: нечасто – підвищена чутливість.

З боку нервової системи: часто – парестезія.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – гепатит, холестатичний гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто – кропив'янка, свербіж; рідко – гострий генералізований екзантематозний пусульоз.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері з полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої. По 3 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЕйГен Фарма Лімітед, Ірландія

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вестсайд Бізнес Парк, Олд Кілмеаден Роуд, Ватерфорд, Ірландія

Дата останнього перегляду. 31.03.2016