

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Екземестан Зентива 25 mg филмирани таблетки
Exemestane Zentiva 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg екземестан (exemestane).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 40,40 mg манитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бяла до почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала, филмирана таблетка, маркирана от едната страна с „25” и гладка от обратната.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Екземестан Зентива е показан като адювантна терапия при жени след менопауза с положителен за естрогенни рецептори инвазивен ранен карцином на гърдата (РКГ), след първоначално адювантно лечение с тамоксифен в продължение на 2 – 3 години.

Екземестан Зентива е показан за лечение на напреднал карцином на гърдата при жени с естествено или предизвикано състояние на менопауза, чието заболяване е прогресирало след анти – естрогенно лечение. Не е демонстрирана ефикасност при пациенти с отрицателен статус за естрогенни рецептори.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни пациенти и пациенти в напреднала възраст

Препоръчителната доза Екземестан Зентива е една филмирана таблетка (25 mg), приета веднъж дневно, препоръчително след хранене.

При пациенти с ранен карцином на гърдата лечението с Екземестан Зентива трябва да продължи до завършване на пълни пет години комбинирано последователно адювантно хормонално лечение (тамоксифен, следван от екземестан) или по-рано при поява на рецидив на тумора.

При пациенти с напреднал карцином на гърдата лечението с екземестан трябва да продължи до доказана прогресия на тумора.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100692
Разрешение №	36144(17) / 61702
Срок на действие №	22-02-2023



Чернодробно или бъбречно увреждане

При пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

При жени преди менопауза и бременни и кърмещи жени.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Екземестан Зентива не трябва да бъде прилаган при жени в предменопаузално ендокринно състояние. Следователно, при клинична необходимост постменопаузалното състояние трябва да бъде потвърдено чрез изследване на нивата на LH, FSH и естрадиол.

Екземестан трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Екземестан Зентива е мощен естроген-понижаващ агент и след приложението му може да се наблюдава намаление на костната минерална плътност (КМП) и повишена честота на фрактури (вж.точка 5.1). При започване на адювантната терапия с Екземестан Зентива на жени с остеопороза или с повишен риск от остеопороза трябва да се направи оценка на минералното съдържание на костната тъкан на изходно ниво на базата на настоящите клинични насоки и добри клинични практики. При пациенти с напреднало заболяване оценката на костната минерална плътност) трябва да се извършва на база всеки отделен случай. Въпреки че липсват адекватни данни, показващи ефектите от терапия при лечението на загубата на костна минерална плътност, причинена от екземестан, пациенти, лекувани с екземестан, трябва внимателно да бъдат наблюдавани, а при рискови пациенти да се започне съответното лечение или профилактика на остеопорозата..

Преди началото на лечението с ароматазни инхибитори трябва да се обмисли провеждането на рутинна оценка на нивата на 25-хидроксид витамин Д, поради широкото разпространение на тежък дефицит при жени с ранен стадий на рак на гърдата. Жени с дефицит на витамин Д трябва да получават добавки с витамин Д.

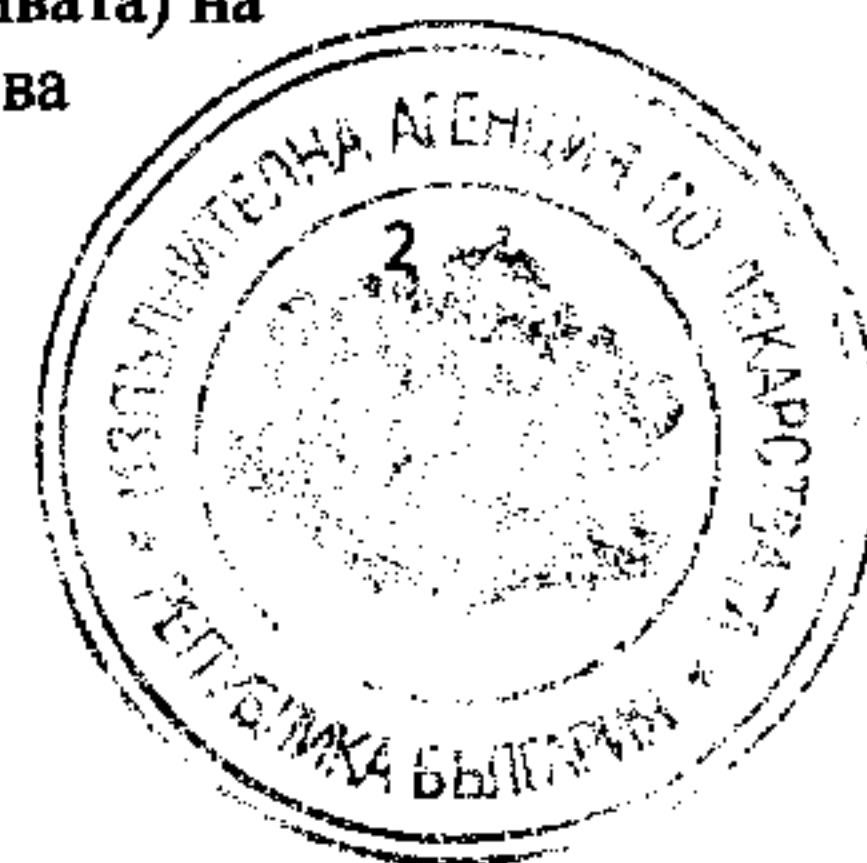
Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведените *in vitro* изследвания са показали, че екземестан се метаболизира чрез цитохром P450CYP3A4 и алдокеторедуктазите (вж.точка 5.2) и не инхибира никой от главните CYP изоензими. В клинично фармакокинетично проучване специфичната инхибиция на CYP 3A4 от кетоконазол не е довела до сигнификантни ефекти върху фармакокинетиката на екземестан.

В проучване за лекарствено взаимодействие с рифампицин в доза 600 mg дневно, мощен индуктор на CYP450, и еднократна доза от 25 mg екземестан AUC (площта под кривата) на екземестан е намаляла с 54%, а C max – с 41%.Тъй като клиничното значение на това



взаимодействие не е изяснено, едновременно приложение на лекарствени продукти като рифампицин, антиепилептични лекарства (напр. фенитоин и карбамазепин) и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), за които се знае, че индуцират CYP 3A4, може да намали ефективността на екземестан.

Екземестан трябва да се използва внимателно с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP 3A4 и имат малка терапевтична ширина. Липсва клиничен опит за едновременна употреба на екземестан с други противоракови лекарствени продукти.

Екземестан не трябва да бъде прилаган едновременно с естроген-съдържащи лекарствени продукти, тъй като те биха анулирали неговото фармакологично действие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на екземестан по време на бременност. Проучвания върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). По тази причина Екземестан Зентива е противопоказан при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали екземестан се екскретира в майчиното мляко при хора. Екземестан Зентива не трябва да бъде прилаган при жени, които кърмят.

Жени в перименопаузален статус или с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от подходящи контрацептивни мерки с жени, които биха могли да забременеят, включително жени, които са в перименопауза или отскоро са в постменопауза, до пълното установяване на техния постменопаузален статус (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Екземестан има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за замаяност, сомнолентност, отпадналост и виене на свят при употреба на екземестан. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че при поява на такива явления техните физически и/или психически способности, необходими за работа с машини или шофиране на кола, могат да бъдат нарушени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Екземестан Зентива се е понасял добре във всички клинични проучвания, проведени с екземестан в стандартна доза от 25 mg/дневно, като нежеланите събития обичайно са били леки до умерени.

Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани събития е била 7,4% при пациенти с ранен карцином на гърдата, провеждащи адювантно лечение с екземестан след начално адювантно лечение с тамоксифен. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (22%), артралгия (18%) и уморяемост (16%).

Честотата на прекъсване на лечението поради нежелани реакции е била 2,8% в общата популация пациенти с напреднал карцином на гърдата. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били горещи вълни (14%) и гадене (12%).

Повечето нежелани лекарствени реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последствия на естрогенна депривация (напр., горещи вълни).



Съобщаваните нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания и постмаркетинговия опит са изброени по-долу по органни системи и по честота.

Според честотата те се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система:	
Много чести	Левкопения (**)
Чести	Тромбоцитопения (**)
С неизвестна честота	Намален брой на лимфоцитите (**)
Нарушения на имунната система:	
Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето:	
Чести	Анорексия
Психични нарушения:	
Много чести	Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система:	
Много чести	Главоболие, виене на свят
Чести	Синдром на карпалния тунел, парестезия
Редки:	Сънливост
Съдови нарушения:	
Много чести	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения:	
Много чести	Болки в корема, гадене
Чести	Повръщане, диария, запек, диспепсия
Хепатобилиарни нарушения:	
Редки	Хепатит ^(†) , холестатичен хепатит ^(†)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Хиперхидроза
Чести	Алоpecia обрив, , уртикария, пруритус [†]
Редки	Остър генерализиран екзантематозен пустулозис ^(†)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:	
Много чести	Болки в ставите и скелетната мускулатура ^(*)
Чести	Фрактура, остеопороза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	
Много чести	Болка, уморяемост
Соттоп	Периферен оток, астения
Изследвания:	
Много чести	Повишение на концентрацията на чернодробните ензими, повишение на билирубин в кръвта, повишение на алкална фосфатаза в кръвта

(*) Включва: артралгия, по-рядко болки в крайниците, остеоартрит, болки в гърба, артрити, миалгия и скованост в ставите.



(**) При пациенти с напреднал карцином на гърдата има редки съобщения за тромбоцитопения и левкопения. При приблизително 20% от пациентите, получаващи екземестан, е наблюдавано временно понижение на лимфоцитите, особено при пациенти с предшестваща лимфопения. Средният брой на лимфоцитите при тези пациенти, обаче, не е претърпял значима промяна във времето и не е било наблюдавано съответстващо нарастване на честотата на вирусните инфекции. Тези ефекти не са наблюдавани при пациенти, лекувани в проучванията за ранен карцином на гърдата.

(†) Честотата се изчислява по правилото 3/X

Таблицата по-долу представя честотата на предварително определените нежелани събития и заболявания в проучването за ранен рак на гърдата Intergroup Exemestane Study (IES), независимо от причинно-следствената връзка, които са съобщени при пациенти, получаващи изпитваната терапия и до 30 дни след спиране на изпитваната терапия.

Нежелани събития и заболявания	Екземестан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Топли вълни	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Уморяемост	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Главоболие	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Безсъние	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Повишено потене	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Гинекологични	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Виене на свят	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Гадене	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Остеропороза	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Вагинално кървене	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Друг първичен рак	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Повръщане	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Зрителни нарушения	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Тромбоемболизъм	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Остеопоритична фрактура	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Миокарден инфаркт	13 (0,6%)	4 (0,2%)

В проучването IES честотата на исхемичен сърдечен епизод в групите на лечение с exemestane и tamoxifen е била съответно 4,5% спрямо 4,2%. Не е установена значителна разлика за който и да е отделен сърдечносъдов инцидент, включително хипертония (9,9% спрямо 8,4%), инфаркт на миокарда (0,6% спрямо 0,2%) и сърдечна недостатъчност (1,1% спрямо 0,7%).

В проучването IES exemestane е свързан с по-голямо разпространение на хиперхолестеролемия, в сравнение с tamoxifen (3,7% спрямо 2,1%).



В отделно двойно заслепено рандомизирано проучване на жени след менопауза с рак на гърдата в начален стадий с нисък риск, лекувани с exemestane (N=73) или плацебо (N=73) за 24 месеца, exemestane е асоцииран със средно 7-9% слабо намаляване на плазмения HDL холестерол спрямо 1% увеличение при плацебо. Отбелязано е също 5-6% намаляване на аполипопротеин A1 в групата с exemestane спрямо 0-2% за плацебо. Ефектът върху другите анализирани липидни параметри (общ холестерол, LDL холестерол, триглицериди, аполипопротеин-В и липопротеин-а) е много сходен в двете групи на лечение. Клиничното значение на тези резултати не е ясно.

В проучването IES стомашна язва е наблюдавана с по-висока честота в групата с exemestane в сравнение с tamoxifen (0,7% спрямо <0,1%). Болшинството пациенти с exemestane със стомашна язва са получавали съпътстващо лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и / или са имали предишна анамнеза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София,
Тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Проведени са клинични проучвания с Екземестан, прилаган в еднократна доза до 800 mg на здрави доброволки и до 600 mg дневно на жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата. Тези дози са били понасяни добре. Еднократната доза екземестан, която би могла да доведе до животозастрашаващи симптоми, не е известна. При плъховете и кучетата смъртни случаи са били наблюдавани след еднократни дози, еквивалентни съответно на 2000 и 4000 пъти по-голяма от препоръчителната доза при човек, определена на базата на mg/m^2 .

Лечение

Липсва специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично. Показани са общи поддържащи грижи, включително често мониториране на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ендокринна терапия, ароматазни инхибитори
АТС код: L02BG06

Механизъм на действие

Екземестан е необратим стероиден ароматазен инхибитор, структурно сходен с естествения субстрат андростендион. При жени след менопауза естрогени се произвеждат главно чрез превръщане на андрогени в естрогени с помощта на ензима ароматаза в периферните тъкани. Естрогенната депривация чрез инхибиране на ароматазата е ефективно и селективно лечение на хормон-зависимия карцином на гърдата при жени след менопауза. При жени след менопауза пероралният екземестан е довел до сигнификантно понижение на серумните концентрации на естрогени, започващо при доза 5 mg и достигащо до максимална супресия (> 90 %) при доза от 10 – 25 mg. При пациенти с карцином на гърдата след менопауза, лекувани с дневна доза от 25 mg, ароматизацията в целия организъм е намаляла с 98 %.



Екземестан не притежава прогестогенна или естрогенна активност. Леко изразена андрогенна активност, вероятно дължаща се на неговото 17-хидропроизводно, е наблюдавана главно при високи дози. В проучвания с многократно дневно дозиране екземестан не е показал доловими ефекти върху надбъбречната биосинтеза на кортизол или алдостерон, измерени преди или след стимулация с АСТН (аденокортикотропен хормон), което показва неговата селективност по отношение на другите ензими, участващи в стероидогенезата.

Вследствие на това, не се налага заместително лечение с глюкокортикоиди или минералкортикоиди. Даже и при ниски дози е наблюдавано леко, независимо от дозата повишение на серумните концентрации на LH и FSH: този ефект, обаче, е очакван за фармакологичния клас и вероятно е резултат от обратната връзка на хипофизно ниво, дължаща се на понижението на естрогеновите нива, което стимулира хипофизната секреция на гонадотропини дори и при жени след менопауза.

Клинична ефикасност и безопасност

Адювантна терапия на ранен карцином на гърдата

В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване (IES), проведено при 4724 пациенти след менопауза с положителен за естрогенни рецептори или неизяснен първичен карцином на гърдата, тези от тях, които са останали без болестни прояви след провеждане на адювантно лечение с тамоксифен за 2 до 3 години, са били рандомизирани да получават 3 до 2 години екземестан (25 mg/ден) или тамоксифен (20 или 30 mg/ден), за да завършат пълния 5-годишен период на хормонално лечение.

Осреднено 52-месечно проследяване (IES)

След лечение с медиана на продължителност около 30 месеца и медиана на проследяване около 52 месеца резултатите са показали, че последващото лечение с екземестан след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен е довело до клинично и статистически значимо по-добра преживяемост без прояви на заболяване (disease-free survival, DFS) в сравнение с продължаване на лечението с тамоксифен. Анализът е показал, че в рамките на периода на наблюдение в това проучване екземестан е намалил риска от рецидив на карцинома на гърдата с 24 % спрямо тамоксифен (коефициент на риска [hazard ratio] 0,76; $p = 0,00015$). По-благоприятният ефект на екземестан спрямо тамоксифен по отношение на преживяемост без прояви на заболяване е бил явен, независимо от степента на засягане на лимфните възли или предшестваща химиотерапия.

Екземестан е довел и до сигнификантно понижение на риска от рак на контралатералната гърда (коефициент на риска [hazard ratio] 0,57; $p=0,04158$).

Наблюдавана е тенденция за подобрена обща преживяемост за екземестан в цялата проучвана популация (222 смъртни случая) в сравнение с тамоксифен (262 смъртни случая) с коефициент на риска 0,85 (log-rank тест: $p=0,07362$), което представлява намаление с 15% на риска от смърт в полза на екземестан. Наблюдавано е статистически значимо намаление с 23 % на риска от смърт (коефициент на риска за общата преживяемост 0,77; квадратен тест на Wald χ^2 : $p=0,0069$) за екземестан в сравнение с тамоксифен при адаптиране за предварително определените прогностични фактори (т.е. ER статус, статус на лимфни възли, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗТ (хормоно-заместителна терапия) и употреба на бифосфанти).

Основни резултати по отношение ефикасността при всички пациенти (популация за лечение) и естроген-рецептор позитивни пациенти при 52-месечното проследяване:

Крайна цел Популация	Екземестан Събития /N(%)	Тамоксифен Събития /N(%)	Коефициент на риска (95 % CI)	P-стойност
-------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------------------------------	------------



Свободен от болест период ^a				
Всички пациенти	354/2352 (15,1%)	453/2372 (19,1%)	0,76(0,67-0,88)	0,00015
ER+ пациенти	289/2023 (14,3%)	370/2021 (18,3%)	0,75(0,65-0,88)	0,00030
Рак на контралатералната гърда				
Всички пациенти	20/2352 (0,9%)	35/2372 (1,5%)	0,57/(0,33-0,99)	0,04158
ER+ пациенти	18/2023(0,9%)	33/2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Преживяемост без прояви на карцином на гърдата ^b				
Всички пациенти	289/2352 (12,3%)	373/2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ пациенти	232/2023(11,5%)	305/2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Преживяемост без прояви на далечен рецидив ^c				
Всички пациенти	248/2352(10,5%)	297/2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+пациенти	194/2023(9,6%)	242/2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Обща преживяемост ^d				
Всички пациенти	222/2352(9,4%)	262/2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+пациенти	178/2023(8,8%)	211/2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank тест: ER+пациенти = естроген-рецептор позитивни пациенти;

^a Свободният от болест период (disease-free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, рак на контралатералната гърда или смърт от каквато и да е причина;

^b Преживяемостта без прояви на карцином на гърдата (breast cancer free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, рак на контралатералната гърда или смърт от рак на гърдата;

^c Преживяемостта без прояви на далечен рецидив (distant recurrence free survival) се определя според първата поява на отложен рецидив или смърт от рак на гърдата.

^d Общата преживяемост (overall survival) се определя според смъртта от каквато и да е причина.

В допълнителния анализ на подгрупата пациенти положителни за естрогенни рецептори или с неизвестен статус неадаптираният коефициент на риска за обща преживяемост е бил 0,83 (log-rank тест: $p = 0,04250$), което представлява клинично и статистически значимо намаление с 17% на риска от смъртта.

Резултатите от IES подпроучването, оценяващо костните промени, е показало, че при жените, лекувани с екземестан след 2 до 3 години лечение с тамоксифен, е настъпило умерено намаление на костната минерална плътност. В цялото проучване честотата на фрактурите в резултат на терапията, оценена по време на 30-месечен период на лечение, е била по-висока при пациенти, лекувани с екземестан в сравнение с тамоксифен (съответно 4,5% и 3,3%, $p = 0,038$).

Резултатите от IES подпроучването върху ендометриума показват, че след двугодишно лечение е настъпило средно намаление с 33 % на дебелината на ендометриума при пациенти, лекувани с екземестан, без изразена разлика при пациентите, лекувани с тамоксифен. Задебеляването на ендометриума, докладвано в началото на проучването, е претърпяло обратно развитие към нормализация (< 5 mm) при 54% от пациентите, лекувани с екземестан.

Осреднено 87 -месечно проследяване (IES)

След лечение с медиана на продължителност около 30 месеца и медиана на проследяване около 87 месеца резултатите са показали, че последващото лечение с екземестан след адювантна терапия с тамоксифен за период от 2 до 3 години е довело до клинично и статистически



значимо по-добра преживяемост без прояви на заболяване в сравнение с продължаване на лечението с тамоксифен. Резултатите показват, че в рамките на периода на наблюдение в това проучване екземестан значително е намалил риска от рецидив на рак на гърдата с 16% спрямо тамоксифен (коефициент на риска 0,84; $p = 0,002$).

Като цяло, благоприятният ефект от лечението с екземестан спрямо това с тамоксифен по отношение на преживяемост без прояви на заболяване е бил явен, независимо от степента на засягане на лимфните възли или предшестваща химиотерапия или хормонална терапия. Статистическа значимост не е поддържана в няколко подгрупи с малък брой участници. Това показва тенденция при пациенти с повече от 9 позитивни лимфни възли или CMF химиотерапия с предпочитание да се прилага екземестан. При пациенти с неизвестен статус на лимфните възли, друга химиотерапия, както и неизвестен/липсващ статус на предшестваща хормонална терапия е наблюдавана нестатистически значима тенденция с предпочитание да се прилага тамоксифен.

В допълнение, екземестан също така значително удължава преживяемостта без прояви на рак на гърдата (коефициент на риска 0,82, $p = 0,00263$) и преживяемостта без далечен рецидив (коефициент на риска 0,85, $p = 0,02425$).

Екземестан също така намалява риска от рак на контралатералната гърда, въпреки че в този наблюдаван период на проучването ефектът вече не е статистически значим (коефициент на риска 0,74, $p = 0,12983$). Наблюдавана е тенденция за подобрена обща преживяемост за екземестан в цялата популация на проучването (373 смъртни случая) в сравнение с тамоксифен (420 смъртни случая) с коефициент на риска 0,89 (log-rank тест: $p = 0,08972$), което представлява намаление с 11% на риска от смърт в полза на екземестан. При коригиране на предварително определените прогностични фактори (т.е., ER статус, статус на лимфните възли, предшестваща химиотерапия, прилагане на ХЗТ и употреба на бифосфонати), статистически значимо намаление с 18% на риска от смърт (коефициент на риска за общата преживяемост 0,82; тест хи-квадрат по Wald: $p = 0,0082$) е наблюдавано в цялата популация на проучването за екземестан в сравнение с тамоксифен.

В допълнителния анализ за подгрупата пациенти с позитивен или неизвестен статус на рецепторите за естроген, некоригираният коефициент на риска за общата преживяемост е 0,86 (log-rank тест: $p = 0,04262$), което представлява клинично и статистически значимо намаление с 14% на риска от смърт.

Резултатите от подпроучване за костната плътност показват, че лечението с екземестан за период от 2 до 3 години след 3 до 2 години на лечение с тамоксифен повишава загубата на костна тъкан по време на лечението (среден % на промяна спрямо изходните стойности на BMD на 36 месеца: -3,37 [гръбнак], - 2,96 [цяло бедро] за екземестан и - 1,29 [гръбнак], - 2,02 [цяло бедро] за тамоксифен). До края на 24-месечния период след лечението обаче е имало минимални разлики в промяната на BMD спрямо изходното ниво за двете групи на лечение, като във всички центрове рамото на тамоксифен е с малко по-големи последни понижения на BMD (среден % на промяна спрямо изходните стойности за BMD в рамките на 24 месеца след лечението - 2,17 [гръбнак], - 3,06 [цяло бедро] за екземестан и - 3,44 [гръбнак] - 4,15 [цяло бедро] за тамоксифен).

Значително по-голям е броят на всички фрактури, съобщени по време на лечението и по време на проследяването, в групата, лекувана с екземестан, отколкото в тази, лекувана с тамоксифен (169 [7,3%] спрямо 122 [5,2%]; $p = 0,004$), но не е отбелязана разлика в броя на фрактурите, съобщени като остеопоротични.

119-месечно окончателно проследяване IES (Intergroup Exemestane Study)

След средна продължителност на лечението от около 30 месеца и средно проследяване от около 119 месеца, резултатите показват, че последователното лечение с екземестан след 2 до 3 години



адювантна терапия с тамоксифен е свързано с клинично и статистически значимо увеличение на DFS в сравнение с продължаване на терапията с тамоксифен. Анализът показва, че през наблюдавания период на проучване екземестан намалява риска от рецидив на рак на гърдата с 14% в сравнение с тамоксифен (коефициент на риск 0,86, $p = 0,00393$). Благоприятният ефект на екземестан спрямо тамоксифен по отношение на DFS е очевиден, независимо от статуса на лимфните възли или предхождаща химиотерапия.

Екземестан също значително удължава преживяемостта без рак на гърдата (коефициент на риск 0,83, $p < 0,00152$) и преживяемостта без отдалечен рецидив (коефициент на риск 0,86, $p = 0,02213$). Екземестан също намалява риска от рак на контралатералната гърда; въпреки това ефектът обаче вече не е бил статистически значим (коефициент на риск 0,75, $p = 0,10707$).

В цялата изследвана популация общата преживяемост не е била статистически различна между двете групи с 467 смъртни случая (19,9%), настъпили в групата на екземестан и 510 смъртни случая (21,5%) в групата на тамоксифен (коефициент на риск 0,91, $p = 0,15737$, без преизчисляване за многократно тестване). За подгрупата от пациенти с положителен или неизвестен статус на естрогенен рецептор коефициента на риск за обща преживяемост без преизчисляване е 0,89 (log-rank тест: $p = 0,07881$) в групата на екземестан спрямо групата на тамоксифен.

В цялата изследвана популация е наблюдавано статистически значимо 14% намаление на риска от смърт (коефициент на риска за обща преживяемост е 0,86; квадратен тест на Wald χ^2 : $p = 0,0257$) за екземестан в сравнение с тамоксифен, с преизчисляване на предварително определените прогностични фактори (т.е. естроген рецепторен (ER) статус, статус на лимфни възли, предшестваща химиотерапия, употреба на ХЗТ и употреба на бифосфонати).

Наблюдавана е по-ниска честота на други вторични първични ракови заболявания (не на гърдата) при пациенти, лекувани с екземестан, в сравнение с пациенти, лекувани само с тамоксифен (9,9% спрямо 12,4%).

В основното проучване, което има средно проследяване на всички участници от 119 месеца (0 – 163,94) и средна продължителност на лечението с екземестан от 30 месеца (0 – 40,41), честотата на костни фрактури е докладвана при 169 (7,3%) пациенти в групата на екземестан в сравнение със 122 (5,2%) пациенти в групата на тамоксифен ($p = 0,004$).

Резултати за ефикасността от IES при жени в пост менопауза с ранен карцином на гърдата (ITT)				
	Бр. Събития		Коефициент на риска	
	Екземестан	Тамоксифен	Коефициент на риска	p-стойност
30-месечна медианна продължителност на лечение и 34,5-месечна медианна продължителност на проследяване				
Преживяемост без прояви на заболяването ^a	213	306	0.69 (95% CI: 0.58-0.82)	0.00003
Преживяемост без	171	262	0.65 (95% CI: 0.54-0.79)	<0.00001



заболяване от карцином на гърдата ^б				
Карцином на контралатералната гърда	8	25	0.32 (95% CI: 0.15-0.72)	0.00340
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^в	142	204	0.70 (95% CI: 0.56-0.86)	0.00083
Обща преживяемост	116	137	0.86 (95% CI: 0.67-1.10)	0.22962
<u>30-месечна медианна продължителност на лечение и 52-месечна медианна продължителност на проследяване</u>				
Преживяемост без прояви на заболяването ^в	354	453	0.77 (95% CI: 0.67-0.88)	0.00015
Преживяемост без заболяване от карцином на гърдата ^б	289	373	0.76 (95% CI: 0.65-0.89)	0.00041
Карцином на контралатералната гърда	20	35	0.57 (95% CI: 0.33-0.99)	0.04158
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^в	248	297	0.83 (95% CI: 0.70-0.98)	0.02621
Обща преживяемост	222	262	0.85 (95% CI: 0.71-1.02)	0.07362
<u>30-месечна медианна продължителност на лечение и 87-месечна медианна продължителност на проследяване</u>				
Преживяемост без прояви на заболяването ^в	552	641	0.84 (95% CI: 0.75-0.94)	0.002



Преживяемост без заболяване от карцином на гърдата ^б	434	513	0.82 (95% CI: 0.72-0.94)	0.00263
Карцином на контралатералната гърда	43	58	0.74 (95% CI: 0.50-1.10)	0.12983
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^в	353	409	0.85 (95% CI: 0.74-0.98)	0.02425
Обща преживяемост ^г	373	420	0.89 (95% CI: 0.77-1.02)	0.08972

30-месечна медианна продължителност на лечение 119-месечна медианна продължителност на проследяване

Преживяемост без прояви на заболяването ^а	672	761	0.86 (95% CI: 0.77-0.95)	0.00393
Преживяемост без заболяване от карцином на гърдата ^б	517	608	0.83 (95% CI: 0.74-0.93)	0.00152
Карцином на контралатералната гърда	57	75	0.75 (95% CI: 0.53-1.06)	0.10707
Дългосрочна преживяемост без рецидиви ^в	411	472	0.86 (95% CI: 0.75-0.98)	0.02213
Обща преживяемост ^г	467	510	0.91 (95% CI: 0.81-1.04)	0.15737

CI - доверителен интервал; IES -Intergroup Exemestane Study; ITT - intention-to-treat популация

^а Преживяемостта без заболяване е дефинирана като първа поява на локален или отдалечен рецидив, карцином на контралатералната гърда или смърт по всякаква причина.

^б Преживяемостта без заболяване от карцином на гърдата е дефинирана като първа поява на локален или отдалечен рецидив, карцином на контралатералната гърда или смърт поради карцином на гърдата.



^в Дългосрочната преживяемост без рецидиви е дефинирана като първа поява на отдалечен рецидив или смърт поради карцином на гърдата.

^г Общата преживяемост е дефинирана като настъпване на смърт по всякаква причина.

Лечение на напреднал карцином на гърдата

В рандомизирано, наблюдавано от независима експертна комисия, контролирано клинично проучване екземестан в дневна доза от 25 mg е показал статистически значимо удължаване на преживяемостта, времето до настъпване на прогресия (time to progression, TTP), времето до неуспех на лечението (time to treatment failure, TTF) в сравнение със стандартно хормонално лечение с мегестрол ацетат при жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата, който е прогресирал след или по време на лечение с тамоксифен като адювантна терапия или като лечение от първа линия при напреднало заболяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение на екземестан таблетки екземестан се абсорбира бързо. Фракцията от дозата, абсорбирана от стомашно-чревния тракт, е висока. Абсолютната бионаличност при човек е неизвестна, въпреки че се очаква да бъде ограничена от изразен ефект на първо преминаване през черния дроб. Подобен ефект е довел до абсолютна бионаличност от 5% при плъхове и кучета. След еднократна доза от 25 mg максималните плазмени концентрации от 18 ng/ml се достигат след 2 часа. Приемът по време на хранене повишава бионаличността с 40 %.

Разпределение:

Обемът на разпределение на екземестан, без корекция за пероралната бионаличност, е около 20 000 l. Кинетиката е линейна и терминалното време на полуживот е 24 часа. Свързването с плазмените протеини е 90 % и е независимо от концентрацията. Екземестан и неговите метаболити не се свързват с еритроцитите. Екземестан не кумулира по неочакван начин след многократно дозиране.

Елиминиране:

Екземестан се метаболизира чрез окисление на метиленовата група на 6-та позиция от CYP 3A4 изоензима и/или редукция на 17-кетогрупата от алдокеторедуктазата, последвани от конюгиране.

Клирънсът на екземестан е около 500 l/h без корекция за пероралната бионаличност.

Метаболитите са неактивни или инхибирането на ароматазата е по-слабо от това на изходното съединение.

Количеството, което се екскретира непроменено в урината, е 1 % от дозата. В урината и изпражненията за една седмица се елиминират еднакви количества (40%) ¹⁴C-белязан екземестан.

Специфични популации

Възраст

Не е наблюдавана сигнификантна корелация между системната експозиция на екземестан и възрастта на индивидите.

Бъбречно нарушение

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30$ ml/min) Системната експозиция към екземестан е била 2 пъти по-висока, отколкото при здрави доброволци.



Предвид профила на безопасност на екземестан не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно нарушение:

При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане експозицията на екземестан е 2-3 пъти по-висока, отколкото при здрави доброволци. Предвид профила на безопасност на екземестан не се счита за необходимо коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични изпитвания

Данните в проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета могат най-общо да бъдат отпадени на фармакологичната активност на екземестан като ефекти върху репродуктивни и аксесорни органи. Други токсикологични ефекти (върху черния дроб, бъбрека или централната нервна система) са били наблюдавани само при експозиция, преценена като достатъчно надхвърляща максималната експозиция при човек и показваща несъществено значение за клиничната практика.

Мутагенност

Екземестан не е бил генотоксичен при бактерии (тест на Ames), при V79 клетки от китайски хамстер, при хепатоцити от плъх или при миша микронуклеарна проба. Въпреки че екземестан се е оказал кластогенен при лимфоцити *in vitro*, той не е бил кластогенен при две *in vivo* проучвания.

Репродуктивна токсикология

Екземестан е бил ембриотоксичен за плъхове и зайци при нива на системна експозиция, сходни с тези, получени при хора след прилагане на доза 25 mg/ден. Не е имало данни за тератогенност.

Карциногенност

В двугодишно проучване за карциногенност при женски плъхове не е била наблюдавана свързана с лечението поява на тумори. При мъжки плъхове проучването е приключило на 92-та седмица поради ранна смърт от хронична нефропатия. В двугодишно проучване за карциногенност при мишки е било наблюдавано повишаване на честотата на чернодробни неоплазми в двата пола при средните и високите дози (150 и 450 mg/kg/ден). Счита се, че тези резултати са свързани с индукцията на чернодробните микрозомни ензими, ефект, наблюдаван при мишки, но не и в клинични проучвания. При прилагане на високата доза (450 mg/kg/ден) се отбелязва нарастване на честотата на аденомите на бъбречните тубули при мишки от мъжки пол. Тази промяна се счита за видово- и полово- специфична и е настъпвала при доза, която съответства на 63 пъти по-голяма експозиция от тази, която настъпва в терапевтични дози при човека. Нито един от тези наблюдавани ефекти не се счита за клинично съответстващ на лечението на пациенти с екземестан.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол (E421)

Коповидон

Кросповидон

Микрокристална целулоза

Колоиден силициев диоксид, безводен



Натриев нишесте гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат (Е 470b)

Филмово покритие:
Хипромелоза (Е464)
Макрогол 400
Титанов диоксид (Е171)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

6.5. Данни на опаковката

PVC-PVdC / Алуминиеви блистери
30 филмирани таблетки (блистери по 10 таблетки)

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт и отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37, Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20100692

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.10.2010
Дата на подновяване: 21.05.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.12.2022 г.

