

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.05.2015 № 297
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4769/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АРОМАЗИН
(AROMASIN[®])

Склад:

діюча речовина: екеместане;

1 таблетка містить екеместану 25 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), гіпромелоза, полісорбат 80, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний водний, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; цукрова оболонка (гіпромелоза, емульсія симетикону, макрогол 6000, сахароза, магнію карбонат легкий, титану діоксид (Е 171), метилпарагідроксибензоат (Е 218), спирт полівініловий, воску цетилові ефіри, тальк, віск карнаубський); чорнило: шелак, заліза оксид (Е 172), титану оксид (Е 171), спирт етиловий, спирт ізобутиловий.

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті цукровою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті цукровою оболонкою, від майже білого до злегка сіруватого кольору, діаметром приблизно 6 мм з написом цифрами 7663 чорним чорнилом з одного боку.

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 андростендіон. У жінок у період постменопаузи 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 період постменопаузи. У жінок у період постменопаузи екеместан суттєво знижує концентрацію естрогенів у сироватці крові, починаючи з дози 5 мг; максимальне зниження (> 90 %) досягається при застосуванні дози 10-25 мг. У пацієток у період постменопаузи з діагнозом рак молочної залози, які отримували 25 мг препарату щоденно, загальний рівень ароматази знижувався на 98 %.

Екземестан 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 екземестан 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 фолікулоstimулюючого гормонів у сироватці крові відзначається навіть при низьких дозах; цей ефект однак є очікуваним для препаратів цієї фармакологічної групи; імовірно, він розвивається за принципом зворотного зв'язку, на рівні гіпофіза: зниження концентрації естрогенів стимулює секрецію гіпофізом гонадотропінів (також і у жінок у період постменопаузи).

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому екземестан швидко абсорбується. Доза, що поглинається зі шлунково-кишкового тракту, висока. Абсолютної біологічної доступності не встановлено, хоча розповсюдження має бути обмежено ефектом першого проходження. При одноразовому прийомі дози 25 мг середній рівень у плазмі досягає максимуму через 2 години і становить 18 нг/мл. Одночасне застосування препарату з їжею підвищує його біодоступність на 40%.

Розподіл. Об'єм розподілу екземестану без корекції на пероральну біодоступність становить приблизно 20 000 л. Фармакокінетика екземестану є лінійною і кінцевий час напіввиведення препарату становить 24 години. Зв'язування з білками плазми крові становить 90 % і не залежить від концентрації. Екземестан і його метаболіти не зв'язуються з еритроцитами. Екземестан не акумулюється непередбачувальним шляхом після застосування повторних доз.

Метаболізм та екскреція. Екземестан метаболізується шляхом окиснення метиленової групи (6) за допомогою ізофермента CYP3A4 та/або шляхом відновлення 17-кетогрупи за допомогою альдокеторедуктази із подальшою кон'югацією. Кліренс екземестану становить приблизно 500 л/год без корекції на пероральну біодоступність.

Щодо інгібування ароматази ці метаболіти або неактивні, або менш активні, ніж вихідна сполука. Кількість препарату у незміненому виді, що виділяється із сечею, становить 1 % дози. Однакова кількість (40 %) екземестану, міченого ізотопом ^{14}C , виділялася із сечею та калом протягом тижня.

Спеціальні групи. Вік. Суттєвої кореляції між системною експозицією препарату Аромазин і віком пацієнток не спостерігалось.

Пацієнти з порушенням функцій нирок та печінки – див. розділ «Особливості застосування».

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 пацієнток з негативною пробою на естрогенові рецептори.

Протипоказання.

Аромазин протипоказаний пацієнткам 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 3A4 (CYP3A4) та альдокеторедуктаз і не блокує жодного з основних CYP-ізоферментів. Під час клінічного фармакокінетичного дослідження було встановлено, що специфічне інгібування CYP3A4 кетоконазолом не впливає на фармакокінетику екземестану.

Хоча у фармакокінетичних дослідженнях взаємодії з рифампіцином, потужним інгібітором CYP3A4, спостерігалися фармакокінетичні ефекти, фармакологічна активність препарату (тобто пригнічення естрогену) порушена не була і корекція дози не потрібна.

Аромазин не застосовувати з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони мають 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, Аромазин 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 Аромазин 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 Аромазин, потрібно спостерігати, а при необхідності - розпочати терапію остеопорозу.

Таблетки Аромазин містять цукрозу, їх не можна призначати пацієнткам із рідкісними вродженими дефектами метаболізму фруктози, мальабсорбцією глюкози та галактози або недостатністю ізомальтази цукрози.

Таблетки Аромазин містять метилпарагідроксибензоат, який може спричиняти алергічні реакції (можливо, відстрочені).

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 Аромазин протипоказаний для застосування вагітним жінкам.

Годування груддю. Аромазин також не слід застосовувати 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 іншими механізмами.

Під час застосування препарату повідомлялося про сонливість, сомноленцію, астенію та запаморочення, тому пацієнткам слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та пацієнтки літнього віку

Аромазин 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 Аромазину необхідно продовжувати до завершення п'ятирічної послідовної ад'ювантної гормональної терапії (продовження терапії Аромaziном після застосування тамоксифену) або до виникнення рецидиву пухлини.

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

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

Діти.

Препарат не рекомендується для застосування дітям.

Передозування.

Дані про застосування Аромазину в разових дозах 600-800 мг свідчать про добру переносимість цих доз. Одноразова доза Аромазину, що може спричинити появу небезпечних для життя симптомів, не встановлена. В досліджах на тваринах летальність реєструвалася після введення одноразової дози, що еквівалентна відповідно 2000 і 4000 рекомендованої людської дози в мг/м². Специфічних антидотів при передозуванні не існує; слід проводити симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Аромазин загалом переносився добре в усіх дослідженнях при застосуванні дози 25 мг/добу; небажані явища зазвичай були від слабкого до помірного ступеня тяжкості. Частота припинень лікування через небажані явища становила 7,4 % у пацієток із раком молочної залози на ранній стадії, які отримували лікування Аромaziном після стартової ад'ювантної терапії тамоксифеном. Найбільш поширеними небажаними явищами були припливи (22 %), артралгія (18 %) та підвищена втомлюваність (16 %).

Частота припинення лікування через небажані явища становила 2,8 % у загальній популяції хворих із поширеним раком молочної залози. Найпоширенішими небажаними явищами були припливи (14 %) та нудота (12 %).

Більшість небажаних явищ може бути пояснено нормальними фармакологічними наслідками блокування естрогену (наприклад, припливи).

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'ястий 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 білірубіну 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. Епізоди зниження кількості лімфоцитів відзначали приблизно у 20 % пацієток, які приймали Аромазин, зокрема у пацієток з уже існуючою лімфопенією, однак середня кількість лімфоцитів протягом доволі тривалого часу у цих пацієток суттєво не змінювалася; також не відзначено підвищення захворюваності на вірусні інфекції. Ці ефекти не спостерігались у пацієток із ранніми стадіями раку молочної залози.

У рамках дослідження початкової стадії раку молочної залози частота ішемічних кардіальних ускладнень у групах лікування екземестаном і тамоксифеном становила 4,5 % та 4,2 % відповідно. Значної різниці не було помічено для жодного з індивідуальних серцево-судинних ускладнень, у тому числі артеріальної гіпертензії (9,9 % порівняно з 8,4 %), інфаркту міокарда (0,6 % порівняно з 0,2 %) і серцевої недостатності (1,1 % порівняно з 0,7 %). Також мали місце вагінальна геморагія (4 % порівняно з 5,3 %), рак початкової стадії інших органів (3,6 % порівняно з 5,3 %), тромбоемболії (0,7 % порівняно з 0,8 %).

Екземестан був пов'язаний з більшою кількістю випадків гіперхолестеринемії порівняно з тамоксифеном (3,7 % порівняно з 2,1 %).

У рамках дослідження початкової стадії раку молочної залози виразка шлунка спостерігалася з дещо більшою частотою у групі екземестану порівняно з групою тамоксифену (0,7 % порівняно з < 0,1 %). Більшість пацієнтів, які мали виразку шлунка, одночасно з терапією екземестаном приймали супутнє лікування нестероїдними протизапальними засобами та/або мали виразку в анамнезі.

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 пустульоз.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці або по 20 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С.р.л.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Локаліта Маріно дель Тронто – 63100 Асколі Пісено (АП), Італія.

Дата останнього перегляду 21.05.2015.