

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРОМАЗИН®

Регистрационный номер: П N011835/01

Торговое наименование: Аромазин®

Международное непатентованное или группировочное наименование: эксеместан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Каждая таблетка содержит:

Действующее вещество: эксеместан 25,000 мг;

Вспомогательные вещества: маннитол 26,000 мг, гипромеллоза 1,500 мг, полисорбат – 80 0,125 мг, кросповидон 2,125 мг, кремния диоксид коллоидный 0,125 мг, целлюлоза микрокристаллическая (PH 101) 4,625 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, Тип А 2,375 мг, магния стеарат 0,625 мг. *Оболочка:* гипромеллоза 1,810 мг, симетиконовая эмульсия 0,009 мг, макрогол – 6000 0,181 мг, магния карбонат легкий 1,157 мг, титана диоксид 3,453 мг, метилпарагидроксибензоат 0,003 мг, поливиниловый спирт 0,697 мг, сахароза 30,190 мг. *Компоненты для придания блеска:* воск цетилэфирный 0,0175 мг, тальк 0,01 мг, воск карнаубский 0,0225 мг. *Состав чернил:* шеллак, этанол, изобутанол, краситель железа оксид (E 172), титана диоксид (E 171).

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или белого с сероватым оттенком цвета, покрытые оболочкой, с маркировкой «7663» на одной стороне, выполненной черной краской.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, эстрогенов синтеза ингибитор

Код АТХ: L02BG06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эксеместан - необратимый стероидный ингибитор ароматазы, сходный по структуре с природным веществом андростендионом.

У женщин в постменопаузе эстрогены продуцируются преимущественно путем превращения андрогенов в эстрогены под действием фермента ароматазы в периферических тканях. Блокирование образования эстрогенов путем ингибирования ароматазы является эффективным и избирательным методом лечения гормонозависимого рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Механизм действия препарата Аромазин[®] обусловлен тем, что он необратимо связывается с активным фрагментом фермента, вызывая его инактивацию. У женщин в постменопаузе Аромазин[®] достоверно снижает концентрацию эстрогенов в сыворотке крови, начиная с дозы 5 мг, причем максимальное снижение (>90 %) достигается при применении доз 10-25 мг. У пациенток в постменопаузе, страдающих раком молочной железы, получавших 25 мг препарата ежедневно, общий уровень фермента ароматазы в организме снижался на 98 %.

Эксеместан не обладает прогестогенной и эстрогенной активностью. Выявляется лишь незначительная андрогенная активность, преимущественно при применении высоких доз. Аромазин[®] не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках, что подтверждает избирательность действия препарата. В связи с этим нет необходимости в заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами. При применении препарата даже в низких дозах наблюдается незначительное увеличение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови, что является характерным для препаратов данной фармакологической группы и, вероятно, развивается по принципу обратной связи на уровне гипофиза: снижение концентрации эстрогенов стимулирует секрецию гонадотропинов в гипофизе также и у женщин в постменопаузе.

Фармакокинетика

После приема внутрь эксеместан быстро всасывается, в основном, из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность препарата не установлена. Предполагают, что она ограничена экстенсивным эффектом первого прохождения через печень. При однократном приеме дозы 25 мг максимальная концентрация в плазме, равная 17 нг/мл, достигается через 2 часа. Одновременный прием пищи увеличивает биодоступность препарата на 40 %.

Фармакокинетические параметры носят линейный характер. Конечный период

полувыведения составляет приблизительно 24 часа. Связь с белками плазмы приблизительно 90 %. Эксеместан и его метаболиты не связываются с эритроцитами. При повторном приеме непрогнозируемой кумуляции эксеместана не наблюдается.

Процесс биотрансформации эксеместана осуществляется путем окисления метиленовой группы в 6 позиции под действием изофермента CYP3A4 и/или восстановления 17-кетогруппы под действием альдокеторедуктазы с последующей конъюгацией. Продукты метаболизма эксеместана либо неактивны, либо менее активны в отношении ингибирования ароматазы, чем исходное соединение.

Примерно равные количества эксеместана (около 40 %) выводятся почками и через кишечник в течение недели. От 0,1 до 1 % выводится с мочой в неизменном виде.

Выраженной связи между системным воздействием препарата и возрастом не установлено.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин.) системное воздействие эксеместана в 2 раза выше, однако коррекции дозы не требуется.

У пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью системное воздействие эксеместана в 2 - 3 раза выше, однако коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

Распространенный рак молочной железы у женщин в естественной или индуцированной постменопаузе, в том числе при прогрессировании заболевания на фоне антиэстрогенной терапии, а также при прогрессировании заболевания после неоднократного применения различных видов гормональной терапии.

Адьювантная терапия раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе с эстроген-положительными рецепторами или с неизвестным рецепторным статусом, после завершения 2–3-летней первоначальной адьювантной терапии тамоксифеном, с целью снижения риска рецидивов (отдаленных или региональных), а также контралатерального рака молочной железы.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к эксеместану или к любому другому компоненту препарата.

Пременопаузальный статус.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Нарушение функции печени или почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение эксместана во время беременности или при планировании беременности запрещено в связи с потенциальным риском для плода. Врач должен обсудить необходимость применения надежных методов контрацепции с женщинами, которые могут забеременеть, включая женщин в перименопаузе или женщин, находящихся с недавнего времени в постменопаузе, пока их статус не будет полностью установлен (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата. Не установлено, выделяется ли эксместан с грудным молоком при лактации. Препарат также не следует назначать в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь

Взрослые и пациентки пожилого возраста

Рекомендуемая доза составляет 25 мг 1 раз в сутки, желательно после еды.

У больных ранним раком молочной железы лечение препаратом рекомендуется продолжать до тех пор, пока общая длительность последовательной адъювантной гормональной терапии не достигнет 5 лет.

Лечение больных распространенным раком молочной железы – длительное.

При появлении признаков прогрессирования опухолевого заболевания или при появлении контралатерального рака молочной железы лечение препаратом Аромазин® следует прекратить.

Печеночная или почечная недостаточность

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Не рекомендуется использовать у детей.

Побочное действие

В общем, переносимость препарата Аромазин® хорошая; нежелательные эффекты при применении препарата в дозе 25 мг/сут в основном незначительные или умеренно выраженные.

Ниже перечислены связанные с препаратом нежелательные явления, которые были зарегистрированы во время клинических испытаний. Также включены данные пострегистрационного наблюдения. Нежелательные реакции, распределенные по системно-органным классам и частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (невозможно определить на основе имеющихся данных).

Системно-органый класс	Очень часто $\geq 1/10$	Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$	Редко $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$	Очень редко $< 1/10,000$	Частота неизвестна (невозможно определить на основе имеющихся данных)
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности*			
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		анорексия				
Нарушения психики	депрессия, бессонница					
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение	тревожность, спутанность сознания, синдром запястного канала,	нейропатия			

		парестезия*, гипестезия, астения				
Нарушения со стороны сердца		сердечная недостаточность	инфаркт миокарда			
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления, «приливы»					
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе, тошнота	рвота, диарея, запор, диспепсия, повышение аппетита	язва желудка*			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				гепатит*§, холестатический гепатит*§		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		одышка, кашель, бронхит, синусит, фарингит, ринит, боль в грудной клетке, инфекции верхних дыхательных путей.				
Нарушения		инфекции				

со стороны почек и мочевыводящих путей		мочевыводящих путей				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		лимфедема				
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	гипергидроз	сыпь, алопеция, крапивница*, кожный зуд*, дерматит		острый генерализованный экзантематозный пустулез*§		
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	суставная и мышечно-скелетная боль ^a	перелом, остеопороз	синдром щёлкающего пальца*	стенозирующий тендовагинит*§		
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение зрения				
Общие расстройства и нарушения в месте введения	боль, повышенная утомляемость	периферический отек, гриппоподобный синдром, лихорадка, общая слабость, инфекции				
Лабораторные и	повышение активности					

инструментальные данные	«печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови					
-------------------------	--	--	--	--	--	--

* Нежелательные реакции (НЯ), выявленные в пострегистрационном периоде

§ Частота НЯ, представленная предполагаемой верхней границей 95% доверительного интервала, рассчитанной с использованием "правила 3".

а Включает: артралгию, реже - боль в конечностях, остеоартрит, боль в спине, артрит, миалгию и скованность суставов

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

Передозировка

Однократная доза препарата, которая могла бы вызвать появление опасных для жизни симптомов, не установлена. Применение эксместана в разовой дозе до 800 мг у здоровых женщин и в суточной дозе до 600 мг у женщин в постменопаузе с распространенным раком молочной железы хорошо переносилось. Специфических антидотов нет.

Лечение - симптоматическое под регулярным контролем жизненно важных функций и тщательным наблюдением.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты, содержащие эстрогены, полностью нивелируют фармакологическое действие эксместана.

Препарат подвергается метаболизму под действием цитохрома P450 (CYP)3A4 и альдокеторедуктаз, и не ингибирует ни один из главных CYP-изоферментов. Специфическое ингибирование изофермента CYP3A4 кетоконазолом не оказывает достоверного влияния на фармакокинетику эксместана. Рифампицин, сильный индуктор изофермента CYP450, при применении в дозе 600 мг в сутки совместно с однократной дозой эксместана 25 мг, понижает AUC и C_{max} эксместана на 54% и 41 %, соответственно. Несмотря на то, что клиническая значимость этого лекарственного взаимодействия не установлена, совместное применение с такими лекарственными препаратами, как рифампицин, противосудорожные препараты (например, фенитоин и карбамазепин), растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный, известные, как индукторы изофермента CYP3A4, может понижать фармакологическую активность препарата Аромазин[®].

Аромазин[®] следует применять с осторожностью совместно с лекарственными препаратами, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP3A4 и имеют узкий терапевтический индекс. Клинические данные о совместном применении препарата Аромазин[®] с другими противоопухолевыми препаратами отсутствуют.

Особые указания

Аромазин[®] не следует назначать женщинам с пременопаузальным эндокринным статусом, поэтому, в тех случаях, когда это клинически обосновано, постменопаузальный статус следует подтверждать определением уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

Аромазин[®] не следует назначать одновременно с препаратами, содержащими эстрогены.

В связи с мощным эстрогенпонижающим действием эксместана возможно уменьшение минеральной плотности костной ткани. До начала адъювантной терапии эксместаном рекомендуется проведение денситометрии для оценки минеральной плотности костной ткани у женщин с остеопорозом или повышенным риском остеопороза. Во время лечения эксместаном необходимо особое наблюдение за женщинами с остеопорозом с назначением соответствующей терапии.

В связи с высокой распространенностью тяжелой недостаточности витамина D у больных ранним раком молочной железы до начала терапии ингибитором ароматазы следует определить концентрацию витамина D в плазме крови. При выявлении недостаточности следует назначить препараты, содержащие данный витамин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Аромазин® сонливости, астении и головокружения. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой 25 мг.

По 15 таблеток в блистере из ПВХ / ПВХ – ПВХ алюминиевой фольги; 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Производитель

Пфайзер Италия С.р.л., Италия

Адрес: Населенный пункт Марино дель Тронто, 63100 - Асколи Пичено (АП), Италия

Организация, принимающая претензии потребителя

ООО «Пфайзер Инновации», РФ

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

Руководитель отдела регистрации

С.А. Осипова