

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
важна характеристика на продукта - Приложение 1
№ Рег. № 20100475
№ 26900 / 27-08-2014
№

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алнаир 25 mg филмирани таблетки
Alnair 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Екземестан

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg екземестан (*exemestane*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла, кръгла, двойно изпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение на числото "25" от едната страна и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алнаир е показан за адювантно лечение на жени в постменопауза с инвазивен карцином на млечната жлеза в ранен стадий, позитивен за естрогенни рецептори, след начална адювантна терапия с тамоксифен, продължила 2 - 3 години.

Алнаир е показан за лечение на напреднал карцином на млечната жлеза при жени с естествена или индуцирана менопауза, чието заболяване прогресира след антиестрогенна терапия. Ефикасността на продукта не е била установена при пациентки с отрицателен статус за естрогенни рецептори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и хора в старческа възраст

Препоръчителната доза на Алнаир е една филмирана таблетка (25 mg) веднъж дневно, след хранене.

При пациентки с ранен карцином на млечната жлеза, лечението с Алнаир трябва да продължи до завършване на петгодишния курс комбинирана секвенциална адювантна хормонална терапия (тамоксифен последван от Алнаир) или по-рано при поява на рецидив на тумора.

При пациентки с напреднал карцином на млечната жлеза, лечението с Алнаир трябва да продължи до доказана прогресия на тумора.

При пациентки с чернодробна или бъбречна недостатъчност не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата при деца и юноши.



4.3 Противопоказания

Алнаир е противопоказан при:

- жени преди менопауза
- бременни или кърмещи жени
- пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алнаир не трябва да се прилага при жени с предменопаузален ендокринен статус. По тази причина, при всички случаи ендокринния статус на жените трябва да бъде потвърден посредством определяне нивата на ЛХ, ФСХ и естрадиол.

Алнаир трябва да се използва внимателно при пациентки с чернодробно или бъбречно увреждане.

Алнаир мощно понижава нивото на естрогените и намалява костната минерална плътност, като след приложението му се наблюдава повишена честота на фрактурите (вж. точка 5.1). С началото на адювантната терапия с Алнаир, жените с остеопороза или с риск от остеопороза трябва имат базова оценка на лечението въз основа на досегашни клинични ръководства и практика. На пациентките в напреднал стадий на заболяването трябва да бъде определена костно-минералната плътност (BMD) на базата на всеки отделен случай. Въпреки че не са налични достатъчно данни, даващи информация за ефектите от терапията при лечение на загуба на костна плътност, причинени от Алнаир пациентките, лекувани с екземестан трябва да бъдат внимателно мониторираны и при рискови пациентки трябва да започне лечение или профилактика на остеопороза.

Трябва да се обмисли извършването на рутинна оценка на нивата на 25-хидрокси-витамин D непосредствено преди началото на лечението с ароматазни инхибитори, поради широкото разпространение на тежък дефицит при жени с ранен стадий на карцином на гърдата (ЕВС). Жени с дефицит на витамин D трябва да получават добавки с витамин D.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Доказателствата, получени *in vitro* са показали, че лекарството се метаболизира от цитохром P450 (CYP) 3A4 и алдокеторедуктази (вж. точка 5.2) и не инхибира който и да е от основните изоензими на CYP. В едно клинично фармакокинетично проучване е било установено, че специфичното инхибиране на CYP 3A4 от кетоконазол няма значими ефекти върху фармакокинетиката на екземестан.

В едно проучване за взаимодействия с рифампицин, който е мощен индуктор на CYP 450, даван в дневна доза 600 mg и еднократна доза екземестан 25 mg, площта под кривата (AUC) на екземестан е била намалена с 54%, а C_{max} с 41%. Тъй като клиничното значение на това взаимодействие не е било оценено, едновременното приложение на лекарства като рифампицин, антиконвулсанти (като фенитоин и карбамазепин) и продукти от растителен произход, съдържащи жълт кантарион, за които е известно, че индуцират CYP3A4 може да намали ефикасността на Алнаир.

Алнаир трябва да се прилага внимателно с лекарства, които се метаболизират от CYP3A4 и имат малка терапевтична ширина. Няма клиничен опит от едновременното приложение на Алнаир и други противотуморни лекарства.



Алнаир не трябва да се прилага едновременно с продукти, съдържащи естрогени, тъй като те биха могли да отслабят неговото терапевтично действие.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма клинични данни за употребата на екземестан при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това Алнаир е противопоказан при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали екземестан се екскретира в кърмата. Алнаир не трябва да се прилага на жени, които кърмят.

Фертилитет

Жени в перименопауза или с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от адекватна контрацепция при жени, които са с детероден потенциал, включително и такива, които са в перименопауза или наскоро са влезли в менопаузата, докато техният постменопаузален статус напълно се установи (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на употребата на това лекарство са били съобщавани сънливост, астения и замаяност. Пациентките трябва да бъдат посъветвани, че при появата на такива оплаквания, техните физически или психически способности необходими за шофиране или работа с машини могат да бъдат нарушени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Екземестан като цяло е бил добре понасян във всички проведени клинични проучвания при стандартна доза от 25 mg дневно, а нежеланите лекарствени реакции обикновено са били леки до умерено тежки.

7,4% от всички пациентки с ранен карцином на млечната жлеза, получаващи адювантна терапия с екземестан след първоначална адювантна терапия с тамоксифен, са били изключени от клиничните проучвания вследствие на нежелани реакции. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били горещи вълни (22%), артралгия (18%) и умора (16%).

От общата популация с напреднал карцином на млечната жлеза, около 2,8% от пациентките са преустановили лечението си, поради нежелани реакции. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били горещи вълни (14%) и гадене (12%).

Най-често нежеланите реакции се дължат на нормалните фармакологични ефекти от дефицита на естрогени (напр. горещите вълни).

Докладваните нежелани лекарствени реакции от клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит са описани по-долу по системо-органи класове и по честота. Честотите на нежеланите събития са подредени според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: левкопения (**).

Редки: тромбоцитопения (**).

С неизвестна честота: намаление на броя на лимфоцитите (**).

Нарушения на имунната система

Нечести: свръхчувствителност.

Нарушения на метабелизма и храненето

Чести: анорексия.

Психични нарушения

Много чести: безсъние.

Чести: депресия.

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие.

Чести: замайване, синдром на карпалния тунел, парестезия.

Нечести: сънливост.

Съдови нарушения

Много чести: горещи вълни.

Нарушения на стомашно-чревния тракт

Много чести: гадене.

Чести: коремна болка, повръщане, констипация, диспепсия, диария.

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: хепатит^(†), холестатичен хепатит^(†), увеличение на хепатитния ензим^(†), увеличение на билирубина в кръвта^(†), увеличение на алкалната фосфатаза в кръвта^(†).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: повишено изпотяване.

Чести: обрив, алоpecia, уртикария, прутитус.

Нечести: остър генерализиран екзантематозен пустулозис.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: ставна и мускулно-скелетна болка (*).

Чести: остеопороза, фрактура.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: умора.

Чести: болка, периферен едем.

Нечести: астения.

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

(**) При пациентки с напреднал карцином на млечната жлеза рядко са били докладвани тромбоцитопения и левкопения. При приблизително 20% от пациентките, получаващи екземестан и особено при такива с предшестваща лимфопения, са били наблюдавани единични случаи на понижаване на лимфоцитите; все пак средните стойности на лимфоцитите при тези пациентки не са се променили съществено във времето и не е наблюдавана корелацията



повишена честота на вирусните инфекции. Тези ефекти не са били наблюдавани в клинични проучвания при пациентки с карцином на млечната жлеза в ранен стадий.

(†) Честота, изчислена по правилото 3/X.

Таблицата по-долу представя честотата на предварително определените нежелани събития и заболявания в клинично проучване проведено при пациентки с карцином на млечната жлеза в ранен стадий (IES), докладвани при пациентки, получаващи терапия по време на проучването и до 30 дни след спиране на терапията, независимо от причинно-следствената връзка.

Нежелани събития и заболявания	Екземестан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Горещи вълни	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Умора	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Главоболие	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Безсъние	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Повишено изпотяване	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Гинекологични	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Замаяност	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Гадене	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Остеопороза	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Вагинална хеморагия	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Друг първичен карцином	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Повръщане	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Зрителни нарушения	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Тромбоемболия	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Фрактури вследствие на остеопороза	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Инфаркт на миокарда	13 (0,6%)	4 (0,2%)

В проучването IES, честотата на исхемичните сърдечни нежелани събития в рамената получавали лечение с екземестан и тамоксифен е била съответно 4,5% спрямо 4,2%. Значими различия не са били установени за което и да е нежелано събитие от страна на сърдечно-съдовата система, 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, приложението на екземестан е било придружено от по-висока честота на хиперхолестеролемия в сравнение с тамоксифен (3,7% спрямо 2,1%).



В отделно двойно сляпо, рандомизирано клинично проучване при жени в менопауза с ранен карцином на млечната жлеза с нисък риск, лекувани с екземестан (N=73) или плацебо (N=73) в продължение на 24 месеца, екземестан е бил свързан със средно 7 - 9% средно понижаване на плазмения HDL-холестерол спрямо 1% повишение в групата с плацебо. Освен това, в групата с екземестан е било наблюдавано повишение с 5 - 6% на аполипопротеин A1 спрямо 0 - 2% за групата с плацебо. Ефектът върху другите наблюдавани показатели на липидната обмяна (общ холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, аполипопротеин-В и липопротеин-а) е бил сходен в двете терапевтични групи. Клиничното значение на тези резултати е неизвестно.

В проучването IES, в рамото с екземестан е била наблюдавана по-висока честота на стомашна язва в сравнение с тамоксифен (0,7% спрямо <0,1%). По-голямата част от пациентките със стомашна язва на лечение с екземестан са получавали и съпътстваща терапия с нестероидни противовъзпалителни продукти и/или са имали 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Клиничните проучвания с екземестан са били проведени при здрави доброволци жени в доза от до 800 mg и при жени в постменопауза с напреднал карцином на млечната жлеза в дози до 600 mg дневно; тези дози са били понасяни добре. Еднократната доза на екземестан, която би могла да доведе до животозастрашаващо състояние не е известна. При плъхове и кучета смъртни случаи са били наблюдавани след еднократни перорални дози, еквивалентни съответно на 2 000 до 4 000 пъти по-голяма от препоръчителната доза при хора, определена на база mg/m². Не е известен специфичен антидот при предозиране, поради което лечението трябва да е симптоматично. Показани са общи поддържащи мерки, включително системно мониториране на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на хормоните и подобни на тях лекарствени продукти, ензимни инхибитори.

АТС код: L02BG06

Екземестан е необратим стероиден ароматазен инхибитор, структурно подобен на естествен субстрат андростендион. При жени в постменопауза, естрогените се произвеждат предимно при превръщането на андрогени в естрогени от ензима ароматаза в периферните тъкани. Понижаването на естрогена посредством инхибиране на ароматазата е ефективно и селективно



лечение за хормонозависим карцином на млечната жлеза при жени в менопауза. При такива жени, перорално приложен екземестан в начална доза от 5 mg, значително понижава серумните концентрации на естрогените, достигайки максимална супресия (> 90%) при доза от 10 - 25 mg. При пациентки с карцином на млечната жлеза в менопауза, лекувани с дневна доза от 25 mg, активността на ароматазата в целия организъм е била намалена с 98%.

Екземестан не притежава никаква прогестогенна или естрогенна активност. Във високи дози е била наблюдавана ниска андрогенна активност, вероятно благодарение на 17-хидрокси дериватите. В клинични проучвания с многократно приложение, екземестан не е имал забележим ефект върху надбъбречната биосинтеза на кортизол или алдостерон, измерена преди или след стимулиране с АКТХ, като по този начин се доказва неговата селективност по отношение на останалите ензими ангажирани в синтеза на стероиди.

Заместително лечение с глюкокортикоиди или минералкортикоиди следователно не е наложително. Дори при ниски дози е било наблюдавано лекостепенно повишение на серумните ЛХ и ФСХ: този ефект обаче е бил очакван за съответния фармакологичен клас и вероятно е резултат на отрицателната обратна връзка на ниво хипофиза, поради понижаване нивата на естрогените, което стимулира хипофизната секреция на гонадотропини и при жени в постменопауза.

Адювантна терапия при карцином на млечната жлеза в ранен стадий

В едно многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо клинично проучване проведено при 4 724 жени в менопауза с позитивен за естрогенни рецептори или първичен карцином на млечната жлеза с неустановен рецепторен статус, пациентките, които са били без активно заболяване след получена адювантна терапия с тамоксифен в продължение на 2 до 3 години, са били рандомизирани да получават екземестан за 3 до 2 години (25 mg дневно) или тамоксифен (20 или 30 mg дневно) до завършване на пълен 5 годишен курс хормонална терапия.

След средна продължителност на терапията от около 30 месеца и среден срок на проследяване от около 52 месеца, резултатите са показали, че секвенционалното лечение с екземестан след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен е било свързано с клинично и статистически значимо подобрене в преживяемост без заболяване, в сравнение с продължаването на терапията с тамоксифен. Анализът е показал, че в периода на наблюдателното изпитване, екземестан е намалил риска от рецидив на карцинома с 24% в сравнение с тамоксифен (съотношение на риска 0,76; $p=0,00015$). Благоприятните ефекти на екземестан спрямо тамоксифен по отношение на преживяемост без заболяване са се проявили независимо от степента на засягане на лимфните възли или предшестващата химиотерапия.

Освен това, екземестан значително е намалил риска от появата на карцином на контралатералната млечна жлеза (коефициент на риска 0,57; $p=0,04158$).

В цялата популация участвала в проучването, за екземестан е била наблюдавана тенденция към подобряване на общата преживяемост (222 смъртни случая) в сравнение с тамоксифен (262 смъртни случая), с коефициент на риска 0,85 (log-rank test: $p = 0.07362$), представляващо 15% понижаване на риска от смърт в полза на екземестан. След корекция на предварително определени рискови фактори (напр. статус по отношение на рецептори за естрогени, статус на лимфните възли, предшестваща химиотерапия, прилагане на хормонозаместителна терапия и приложение на бифосфонати) е било наблюдавано статистически значимо 23% намаление на риска от смърт (коефициент на риска за общата преживяемост 0,77; Wald chi square test: $p = 0,0069$) за екземестан в сравнение с тамоксифен.

Основните резултати за ефикасност при всички пациентки (ITT популация) и пациентките с позитивни за естрогенни рецептори тумори са обобщени в таблицата по-долу:

Оценявана популация	Екземестан Събития/N (%)	Тамоксифен Събития/N (%)	Коефициент на риска (95% CI)	p-value*
Преживяемост без заболяване^a				
Всички пациентки	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ пациентки	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Контралатерален карцином на млечната жлеза				
Всички пациентки	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ пациентки	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Преживяемост без карцином на млечната жлеза^b				
Всички пациентки	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ пациентки	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Преживяемост без прояви на далечен рецидив^c				
Всички пациентки	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ пациентки	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Обща преживяемост^d				
Всички пациентки	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ пациентки	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

*log-rank тест; ER+ пациентки = пациентки с позитивни за естрогенни рецептори тумори;

^a Преживяемост без заболяване е определена като първи случай на локален или далечен рецидив, контралатерален карцином на млечната жлеза или смърт по каквато и да е причина;

^b Преживяемост без карцином на млечната жлеза е определена като първи случай на локален или далечен рецидив, контралатерален карцином на млечната жлеза или смърт вследствие на карцином на млечната жлеза;

^c Преживяемост без прояви на далечен рецидив е определена като първи случай на далечен рецидив или смърт вследствие на карцином на млечната жлеза;

^d Общата преживяемост е дефинирана като смърт поради каквато и да е причина.

В допълнителния анализ на подгрупата пациентки с позитивни за естрогенни рецептори тумори или с неустановен рецепторен статус, некоригирания коефициент на риска по отношение на общата преживяемост е бил 0,83 (log-rank тест: $p = 0,04250$), което представлява клинично и статистически значимо намаляване със 17% на риска от смърт.

Резултатите от подпроучване за оценка на състоянието на костите са показали, че жените лекувани с екземестан след 2 до 3 години терапия с тамоксифен са получили умерено намаляване на минералната костна плътност. В общото проучване, честотата на фрактурите вследствие на лечението оценена след 30 месечен период, е била по-висока при пациентките лекувани с Алнаир в сравнение с тамоксифен (4,5% и 3,3% съответно, $p = 0,038$).

Резултатите от подпроучване за оценка на ефекта върху ендометриума са показали, че след 3 години терапия, средното редуциране на дебелината на ендометриума е 33% в групата с екземестан в сравнение с незабележимата промяна в групата пациентки на тамоксифен. Задебеляването на ендометриума измерено в началото на изпитването се е върнало към нормалните стойности (< 5 mm) при 54% от пациентките лекувани с Алнаир.



Лечение на напреднал карцином на млечната жлеза

В едно рандомизирано, наблюдавано от независима експертна комисия контролирано клинично проучване, екземестан прилаган в дневна доза от 25 mg е показал статистически значимо удължаване на преживяемостта, времето до прогресия на заболяването, времето до неуспех на лечението в сравнение със стандартна хормонална терапия с метестролов ацетат, при жени в менопауза с напреднал карцином на млечната жлеза, който е прогресирал след или по време на лечението с тамоксифен, прилаган или като адювантна терапия, или като първа линия на лечение на анапреднало заболяване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на таблетки Алнаир, екземестан се абсорбира бързо. Фракцията от дозата абсорбирана в стомашно-чревния тракт е висока. Абсолютната бионаличност при хора е неизвестна, макар че се очаква да е ограничена от ефекта 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 нива от 18 ng/ml са били достигнати след 2 часа. Едновременния прием с храна повишава бионаличността с 40%.

Разпределение

Обемът на разпределение на екземестан когато не е коригиран за бионаличност след перорално приложение е около 20 000 l. Кинетиката е линейна, а времето на полуживот е 24 часа. Свързването с плазмените протеини е 90% и не зависи от концентрацията. Екземестан и неговите метаболити не се свързват с еритроцитите.

Екземестан не се акумулира по неочакван начин след многократно приложение.

Биотрансформация и елиминиране

Екземестан се метаболизира чрез окисление на метиленовата група на 6-та позиция от CYP 3A4 изоензим и/или редукция на 17-кетогрупа от алдокеторедуктаза, последвана от конюгация. Клирънсът на екземестан е около 500 l/h, ако не е коригиран за бионаличност след перорално приложение.

Метаболитите са неактивни или инхибирането на ароматазата е по-слабо в сравнение с това на изходното съединение.

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

Специални групи пациенти

Възраст: Не е била наблюдавана значима корелация между системната експозиция на екземестан и възрастта на пациентките.

Бъбречна недостатъчност:

При пациентки с тежка бъбречна недостатъчност ($CL_{cr} < 30$ ml/min), системната експозиция на екземестан е била 2 пъти по-висока в сравнение с тази наблюдавана при здрави доброволци.

Като се има предвид профила на безопасност на екземестан, счита се, че не е необходимо адаптиране на дозата.

Чернодробна недостатъчност:

При пациентки с умерено или тежко чернодробно увреждане, експозицията на екземестан е била 2 пъти по-висока в сравнение със здрави доброволци. Като се има предвид профила на безопасност на екземестан, счита се че не е необходимо адаптиране на дозата.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания: Данните от проучванията за токсичност при многократно приложение, проведени при плъхове и кучета могат да бъдат най-общо отпадени на фармакологичната активност на екземестан, такива като ефекти върху репродуктивните и аксесорните органи. Други токсикологични ефекти (върху черния дроб, бъбреците или централната нервна система) са били наблюдавани само при експозиции, считани за значително надвишаващи максималната експозиция при хора, имайки малко значение за клиничната употреба.

Мутагенност: Екземестан не е бил генотоксичен при бактерии (тест на Ames), при V79 клетки от китайски хамстер, при хепатоцити от плъх или при миши микронуклеарен тест. Въпреки че екземестан е бил кластогенен за лимфоцитите *in vitro*, той не е бил кластогенен в две *in vivo* проучвания.

Репродуктивна токсикология: Екземестан е бил ембриотоксичен при плъхове и зайци при системна експозиция сходна с тази постигната при хора в доза от 25 mg дневно. Няма доказателства за тератогенност.

Канцерогенност: В едно двугодишно проучване за канцерогенност проведено при женски плъхове, не са били наблюдавани тумори, дължащи се на лечението. При мъжки плъхове проучването е било прекратено на 92-ра седмица, поради ранната смърт от хронична нефропатия. В друго двугодишно проучване за канцерогенност при мишки е било наблюдавано повишаване на честотата на чернодробните неоплазми и при двата пола, при междинни и високи дози (150 и 450 mg/kg/дневно). Счита се, че този факт е свързан с индукция на чернодробните микрозомни ензими, ефект, който се наблюдава при мишки, но не и по време на клинични проучвания. Освен това, при мъжки мишки при висока доза (450 mg/kg/дневно) е била наблюдавана повишена честота на бъбречните тубулни аденоми. Счита се, че тази промяна е видово и полово специфична и се появява при доза, която е 63 пъти по-висока от експозицията, която се получава при човешка терапевтична доза. Нито един от тези наблюдавани ефекти не се счита за клинично значим за лечението на пациентки с екземестан.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Коповидон

Кросповидон

Силицифицирана целулоза, микрокристална

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Макрогол 400

Титанов диоксид (E471)

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 за опаковката

PVC-PVdC/Алуминиеви блистери от:
10, 14, 20, 30, 50x1, 60, 90, 100 (блистери от 10 или 14) филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
София 1124
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-10219
Регистрационен №: 20100445

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

Дата на първо разрешаване: 16 юли 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

