

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксанепра 25 mg филмирани таблетки
Xanepra 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg екземестан (exemestane)
За пълния списък на помощните вещества вижте раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Екземестан е показан като адювантно лечение при жени след менопауза с положителен за естрогенни рецептори инвазивен ранен карцином на гърдата след първоначално адювантно лечение с тамоксифен в продължение на 2 - 3 години.

Екземестан 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

Възрастни пациенти и пациенти в старческа възраст:

Препоръчителната доза Ксанепра е една таблетка от 25 mg приета веднъж дневно след хранене.

При пациенти с ранен карцином на гърдата лечението с Ксанепра 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 Ксанепра трябва да продължи до доказана прогресия на тумора.

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност не е необходима корекция на дозата (вж. раздел 5.2).

Деца

Не се препоръчва употреба при деца.

4.3. Противопоказания

Екземестан таблетки е противопоказан при пациенти с данни за свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества, при жени преди менопауза и при

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20 120 325
№	65-325
ВГ/МА/МР	22-04-2024
Одобрение №	



бременни или кърмещи жени.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Екземестан не трябва да бъде прилаган при жени в пременопаузално 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 е мощен естроген-понижаващ агент и след приложението му може да се наблюдава намаление на костната минерална плътност и повишена честота на фрактури (вж. раздел 5.1). По време на адювантната терапия с Екземестан при жени с остеопороза или с повишен риск от остеопороза трябва да се направи стандартно изследване на минералното съдържание на костите в началото на лечението, основавайки се на настоящите клинични ръководства и практики. При пациентите с напреднало заболяване изследването на костната минерална плътност (BMD) трябва да се оценява при всеки отделен случай. Въпреки че липсват адекватни данни, показващи ефектите от терапията при лечението на загубата на костна минерална плътност, причинена от екземестан, пациентите, лекувани с екземестан трябва да се наблюдават внимателно и при рискови пациенти трябва да започне лечение или профилактика на остеопорозата.

Преди започване на лечението с ароматазен инхибитор, по преценка трябва да се извърши рутинно изследване на нивата на 25-хидроксид витамин D, поради високата честота на тежък дефицит при жени с ранен рак на гърдата (ЕВР). Жените с недостиг на витамин D трябва да получават добавки с витамин D.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведените *in vitro* изследвания са показали, че лекарството се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 и алдокеторедуктазите (вж. раздел 5.2) и не инхибира никой от главните CYP изоензими. В клинично фармакокинетично проучване специфичната инхибиция на CYP 3A4 от кетоназол не е довела до значими 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, едновременното 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 лекарства, които се метаболизират чрез CYP 3A4 и имат малка терапевтична ширина. Липсва клиничен опит за едновременна употреба на екземестан с други противоракови лекарства.

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

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

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

Кърмене

Не е известно дали екземестан се отделя в кърмата. Не трябва да бъде прилаган при жени, които кърмят.

Жени перименопаузален статус или с детероден потенциал

Наложителна е адекватна контрацепция при жени, които имат потенциала да забременеят, включително такива, които са преди менопауза или които съвсем отскоро са в менопауза, докато настъпването на менопауза е напълно установено (виж раздели 4.3. и 4.4.).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Съобщава се за замаяност, сомнолентност, отпадналост и виене на свят при употреба на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че при поява на такива явления техните физически и/или психически способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Екземестан 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 ефекти 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 умора (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 естрогенната депривация (напр., горещи вълни).

Докладваните нежелани лекарствени реакции са изброени по-долу по органни системи и по честота.

Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (не могат да се оценят от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

<i>Нечести</i>	Левкопения (**)
<i>Редки</i>	Тромбоцитопения (**)
<i>С неизвестна честота</i>	Намален брой на лимфоцитите (**)



**Нарушения на
имунната система**
Нечести

Свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести

Анорексия

Психични нарушения:

Много чести

Безсъние

Чести

Депресия

Нарушения на нервната система:

Много чести

Главоболие

Чести

Замайване, синдром на карпалния канал, парестезия

Нечести

Сънливост

Съдови нарушения:

Много чести

Горещи вълни

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести

Гадене

Чести

Коремни болки, повръщане, запек, диспепсия,
диария

Хепатобилиарни нарушения:

Нечести

Хепатит^(†), холестатичен хепатит^(†) повишение на
чернодробните ензими^(†), увеличен билирубин в
кръвта^(†), повишена алкална фосфатаза в кръвта^(†)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести

Повишено изпотяване

Чести

Обрив, алопеция, уртикария, сърбеж

Нечести

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (†)

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести

Ставни и мускулно-скелетни болки (*)

Чести

Остеопороза, фрактури

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести

Отпадналост

Чести

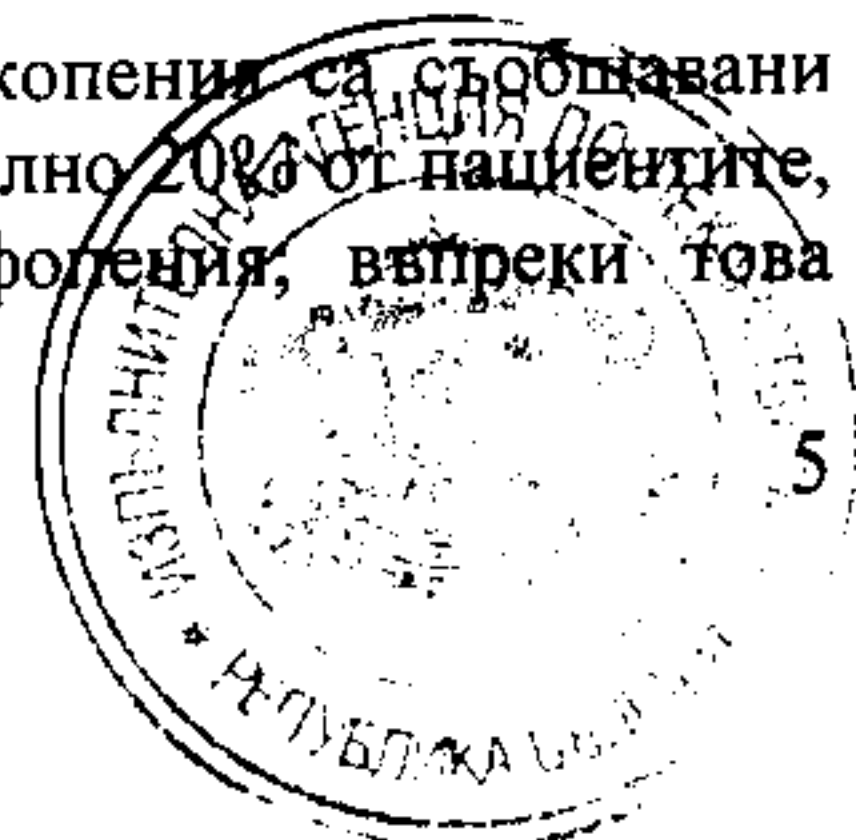
Болка, периферен оток

Нечести

Астения

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

(**) При пациенти с напреднал рак на гърдата, тромбоцитопения и левкопения са съобщавани рядко. Спорадично се наблюдава намаляване на лимфоцитите в приблизително 20% от пациентите, получаващи Екземестан, особено при пациенти с предшестваща лимфопения, въпреки това



средните стойности на лимфоцитите при тези пациенти не се променят значително с течение на времето и не се наблюдава съответстващо увеличението на вирусните инфекции. Тези ефекти не са наблюдавани при пациенти, лекувани от рак на гърдата.

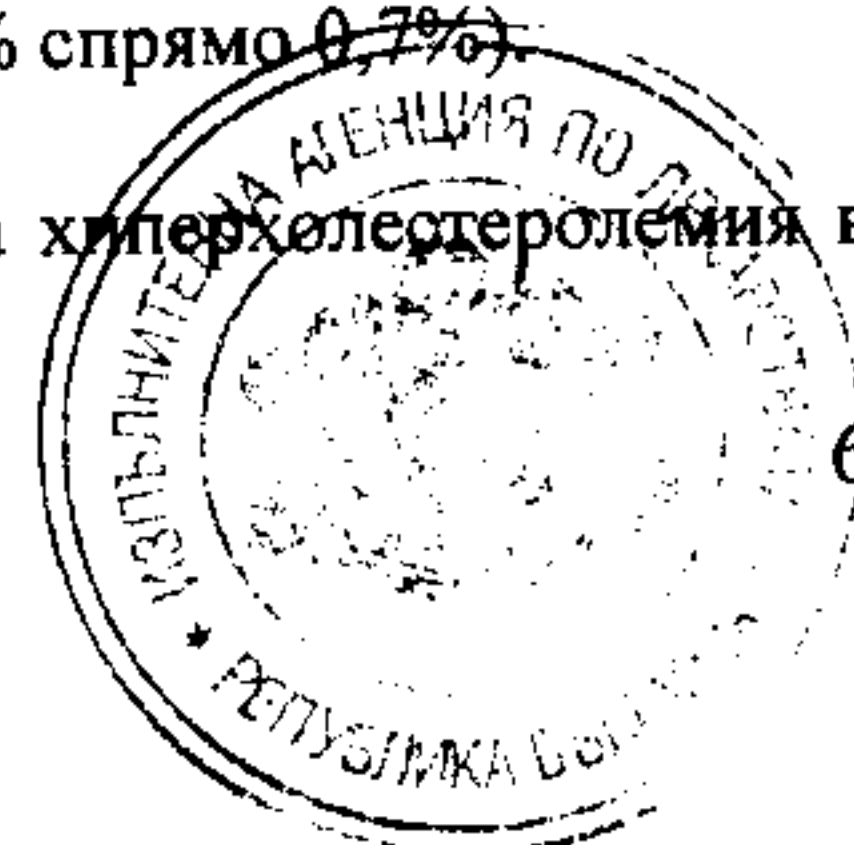
(†) Честотата е изчислена на принципа на 3/X

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

Нежелани реакции и заболявания	Exemestane (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Горещи 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%)
Световъртеж	224 (10.0%)	200 (8.8%)
Гадене	200 (8.9%)	208 (9.1%)
Остеопороза	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%)
Остеопоротична фрактура	14 (0.6%)	12 (0.5%)
Миокарден инфаркт	13 (0.6%)	4 (0.2%)

В проучването IES честотата на исхемичните сърдечни инциденти в терапевтичните рамена с екземестан и тамоксифен е била съответно 4,5% спрямо 4,2%. Не е била отбелязана значима разлика за някой отделен сърдечно-съдов 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 екземестан е бил свързан с повишен брой случаи на хиперхолестеролемия в



сравнение с тамоксифен (3.7 % срещу 2.1 %).

В отделно двойно сляпо рандомизирано проучване на жени в менопауза с ранен рак на гърдата с нисък риск, третирани с екземестан (N = 73) или плацебо (N = 73) в продължение на 24 месеца, екземестан е бил свързан средно с около 7–9% редукция на плазмения HDL – холестерол в сравнение с 1% повишение при плацебо. Наблюдава се също и 5-6 % редукция на аполипопротеин А I в групата на екземестан срещу 0–2% при тази на плацебо. Ефектът върху другите анализирани липидни параметри (общ холестерол, LDL холестерол, триглицериди, аполипопротеин – В и липопротеин – а) е бил подобен в двете третирани групи. Клиничната значимост на тези резултати е неясна.

В проучването IES е наблюдавана язва на стомаха с малко по-висока честота в рамото с екземестан в сравнение с тамоксифен (0,7% срещу < 0,1%). По-голямата част от пациентите на екземестан с язва на стомаха са получавали съпътстващо лечение с нестероидни противовъзпалителни средства и/или са имали предходна 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

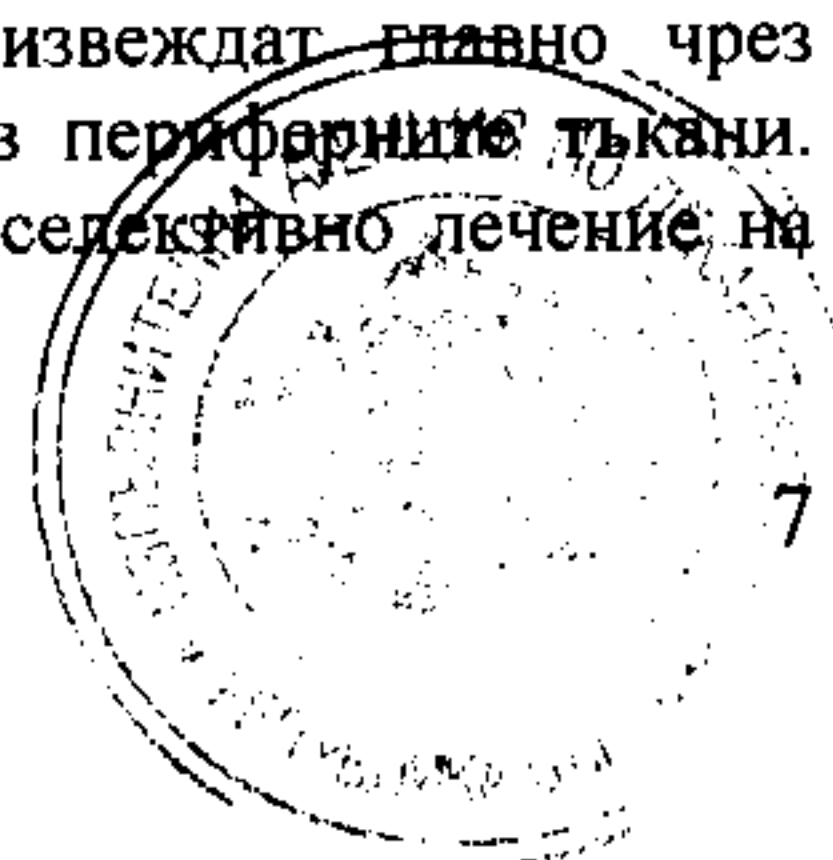
Проведени са клинични проучвания с Екземестан, прилаган в еднократна доза до 800 mg на здрави доброволки и до 600 mg дневно на жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата. Тези дозировки са били понасяни добре. Еднократната доза Екземестан, която би могла да доведе до живота - застрашаващи симптоми, не е известна. При плъхове и кучета смъртни случаи са били наблюдавани след еднократни перорални дози, еквивалентни съответно на 2000 и 4000 пъти по-голяма от препоръчителната доза при човек, определена на базата на mg/m². 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 СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: стероиден ароматазен инхибитор, антинеопластично средство.
АТС код : L02BG06

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 пациентки с карцином на гърдата след менопауза, лекувани с дневна доза от 25 mg, ароматазата 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.

Адювантна терапия на ранен карцином на гърдата

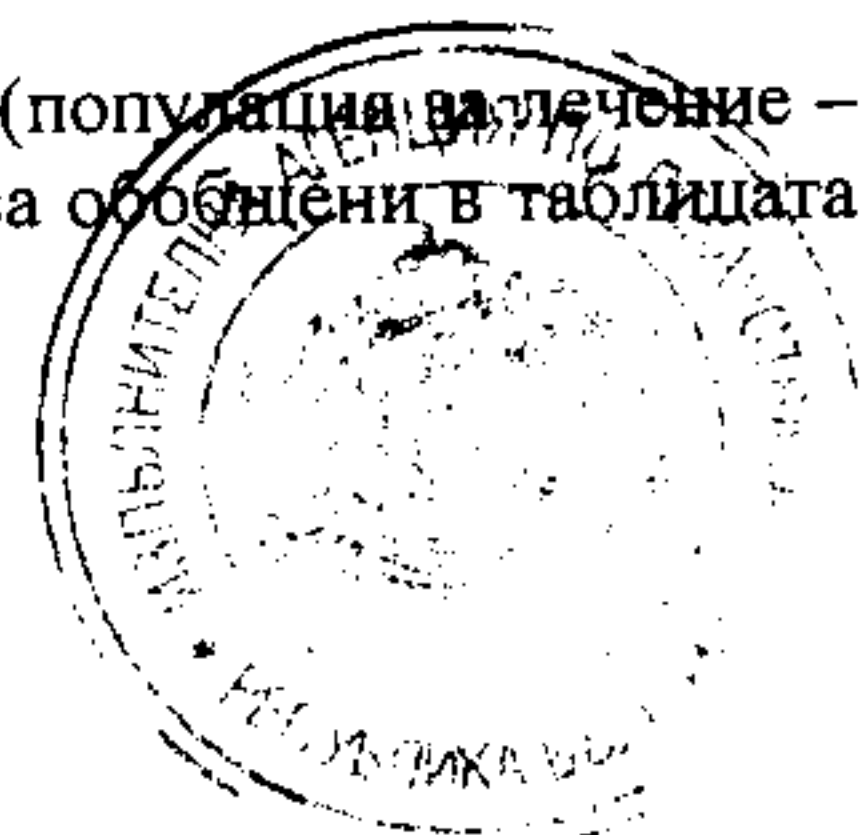
В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, проведено при 4724 пациенти след менопауза с положителен за естрогенни рецептори или неизяснен първичен карцином на гърдата, тези от тях, които са останали без болестни прояви след провеждане на адювантно лечение с тамоксифен за 2 до 3 години, са 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.

След лечение със средна продължителност около 30 месеца и среден срок 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 chi: $p=0,0069$) 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 бифосфонати).

Основните резултати по отношение ефикасността при всички пациенти (популация за лечение – intention to treat population) и естроген – рецептор позитивни пациенти са обобщени в таблицата



по-долу :

Крайна цел Популация	Exemestane Събития /N (%)	Tamoxifen Събития/N (%)	Коефициент на риска (95% CI)	р-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 другата 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;

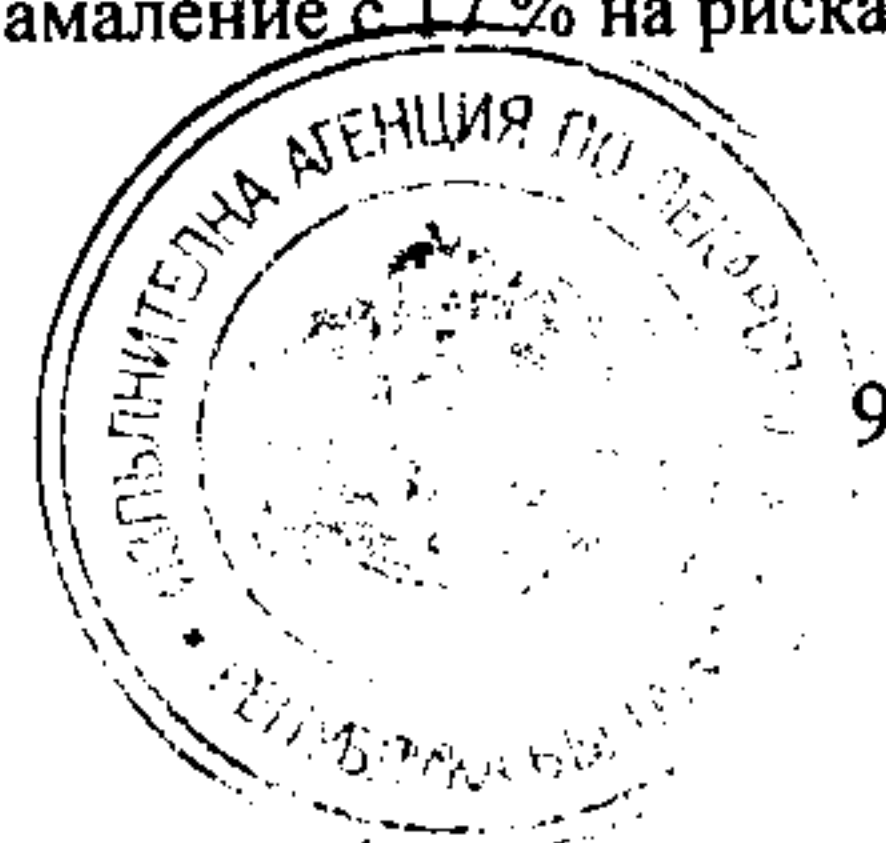
^a Свободният от болест период (disease-free survival) се определя според първата поява на локален или отложен рецидив, рак на другата гърда или смърт от каквато и да е причина;

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



Резултатите от подпроучване, оценяващо костните промени, е показало, че при жени, 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 подпроучване върху ендометриума показват, че след двугодишно лечение е настъпило средно намаление с 33% на дебелината на ендометриума при пациентите, 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 ($< 5 \text{ mm}$) при 54% от пациентите, лекувани с Екземестан.

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 Ксанепра таблетки, екземестан се абсорбира бързо. Фракцията от дозата, абсорбирана от стомашно – чревния тракт, е висока. Абсолютната бионаличност при хора 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 нива от 18 ng/ml се достигат след два 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.

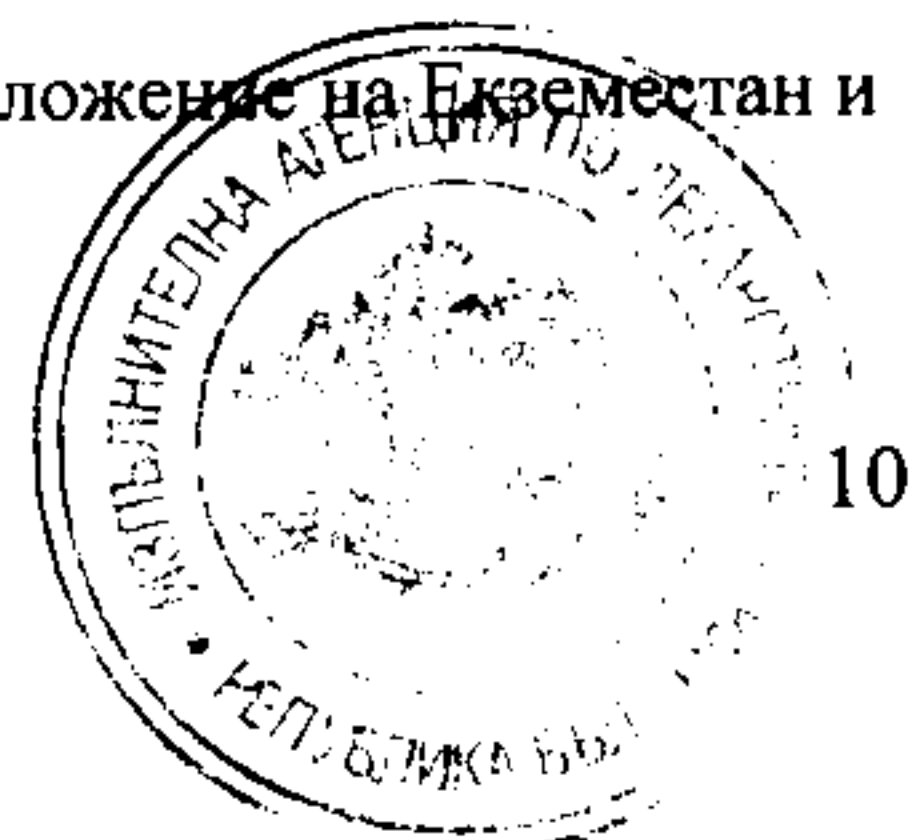
Метаболизъм и екскреция:

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%) ^{14}C -белязан екземестан.

Специални популации:

Възраст: Не е наблюдавана значителна корелация между системното приложение на Екземестан и възрастта на индивидите.



Бъбречна недостатъчност:

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) 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.

Чернодробна недостатъчност:

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 отдадени 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 приложение, преценено като достатъчно надхвърлящо максималното приложение при човек и показващо 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 системно приложение, сходни с тези, получени при хора след прилагане на доза 25 mg/ден. Не е имало данни за тератогенност.

Канцерогенност: В двугодишно проучване за канцерогенност 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 канцерогенност 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 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 ДАННИ**6.1. Списък на помощните вещества****Ядро:**

Микрокристална целулоза (E 460)

Колоиден безводен силициев диоксид

Кросповидон

Хидроксипропилметилцелулоза (E 464)



Манитол
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Полисорбат 80

Филмово покритие: Опадрай бяло OYS 9622, съставен от:
Хидроксипропилметилцелулоза
Пропиленгликол
Титанов диоксид (Е 171)

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Бели PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери, всеки съдържащ по 30 филмирани таблетки.
Бели PVC/PVDC/алуминиеви блистери, всеки съдържащ по 30 филмирани таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне / и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕОЛА ФАРМА ЕООД
ул. "Иван Сусанин" № 53, ет.3, ап. 20
София 1618, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ 20120324

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

27.06.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

3/20124

