

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алместен 25 mg филмирани таблетки

Almesten 25 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рев. № 20100348

Разрешение № П-9779 / П.3 06. 2010

Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Екземестан (*exemestane*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg екземестан.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато, релефно изображение „25” от едната страна и гладка от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

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

Алместен е показан за лечение на напреднал карцином на гърдата при жени с естествена или предизвикана менопауза, чието заболяване е прогресирало след антиестрогенно лечение. Не е установена ефикасност при пациенти с отрицателен статус за туморни естрогенни рецептори.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза Алместен е една филмирана таблетка (25 mg), приета през устата един път дневно, за предпочитане след хранене.

При пациенти с карцином на гърдата в ранен стадий, лечението с Алместен трябва да продължи до завършване на комбинираното секвенциално адювантно хормонално лечение (тамоксифен, следван от Алместен) за период от пет години или по-рано при поява на рецидив на тумора.

При пациенти с напреднал карцином на гърдата, лечението с Алместен трябва да продължи до обективно доказано прогресиране на тумора.

При пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност не е необходима корекция на дозата

(вж. точка 5.2).

#### Деца и юноши

Не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

### **4.3 Противопоказания**

Алместен таблетки е противопоказан при:

- Жени в пременопауза.
- Бременни или кърмещи жени.
- Пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Алместен не трябва да бъде прилаган при жени в пременопаузно ендокринно състояние. Следователно, при всички случаи когато е клинично показано, постменопаузният статус трябва да бъде установен чрез изследване нивата на LH, FSH и естрадиол.

Алместен трябва да се използва внимателно при пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция .

Алместен е мощен понижавач естрогените агент и след приложението му са наблюдавани намаление на костната минерална плътност и повишена честота на фрактури (вж. точка 5.1). По време на адювантната терапия с Алместен, при жени с остеопороза или с риск от остеопороза трябва да се направи стандартно изследване на костната плътност чрез костна денситометрия в началото на лечението. Въпреки липсата на адекватни данни, които да показват влиянието на Алместен върху терапия срещу загубата на костна минерална плътност , трябва да се започне лечение на остеопорозата при рискови пациенти. Пациентите, лекувани с Алместен, трябва внимателно да се мониторира.

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

Проведените *in vitro* изследвания показват, че лекарството се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 и алдокеторедуктазите (вж. точка 5.2) и не инхибира никой от основните CYP изоензими. В клинично фармакокинетично проучване специфичната инхибиция на CYP 3A4 от кетоконазол не показва сигнификантни ефекти върху фармакокинетиката на екземестан.

В проучване за лекарствено взаимодействие с рифампицин, мощен индуктор на CYP450, в доза 600 mg дневно и еднократна доза екземестан от 25 mg, AUC на екземестан е намалела с 54%, а Стах с 41%. Тъй като клиничното значение на това взаимодействие не е изяснено, съвместното приложение на лекарствени продукти като рифампицин, антиепилептични лекарства (напр. фенитоин и карбамазепин) и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (St. John's Wort), за които се знае, че индуцират CYP 3A4, могат да намалят ефикасността на Алместен.

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

Алместен не трябва да се прилага съвместно с лекарствени продукти, съдържащи естрогени, тъй като те биха отслабили неговото фармакологично действие.

### **4.6. Бременност и кърмене**

#### Бременност



Няма клинични данни за експозиция на екземестан по време на бременност. Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Следователно Алместен е противопоказан при бременни жени.

#### Кърмене

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

#### Жени в перименопауза или с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от адекватна контрацепция при жени в детеродна възраст, при жени които са в перименопаузна възраст или които от скоро са в менопауза, докато техният постменопаузен статус се установи напълно (вж. точки 4.3 и 4.4).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Съобщава се за сънливост, сомнолентност, астения и замайване при употреба на лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че при поява на тези оплаквания, техните физически и/или психически способности, необходими за работа с машини или шофиране, могат да бъдат нарушени.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Екземестан се понася добре във всички клинични проучвания, проведени с екземестан в стандартна доза от 25 mg/дневно и нежеланите реакции обикновено са били леки до умерено тежки.

Честотата на прекъсване на лечението (оттегляне от участие в клинично проучване) поради нежелани реакции е била 7,4% при пациенти с карцином на гърдата в ранен стадий, 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 2,8% в общата популация пациенти с напреднал карцином на гърдата. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са горещи вълни (14%) и гадене (12%).

Повечето нежелани лекарствени реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последствия от намаляването на естрогенните нива (напр. горещите вълни).

Докладваните нежелани реакции са представени в таблицата по-долу, класифицирани по системно-органи класове и подредени по честота. Честотите са определени като: 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  $\leq 1/1000$ ), много редки ( $\leq 1/10000$ ) и неизвестна честота (не може да се изчисли от наличните данни).

MedDRA база данни по системно-органи класове	Много чести ( $\geq 1/10$ )	Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечести ( $\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$ )	Редки ( $\leq 1/10,000$ )	Много редки ( $\leq 1/10,000$ )
Нарушения на метаболизма и храненето		Безапетитие			
Психични нарушения	Безсъние	Депресия			
Нарушения на	Главоболие	Световъртеж,	Сънливост		

нервната система		синдром на карпалния тунел			
Съдови нарушения	Горещи вълни				
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка, повръщане, запек, диспепсия, диария			
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Повишено изпотяване	Обрив, алопеция			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка по ставите и мускулно-скелетна болка*	Остеопороза, фрактура			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Болка, периферен оток	Астения		

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

#### Нарушения на кръвта и лимфната системи

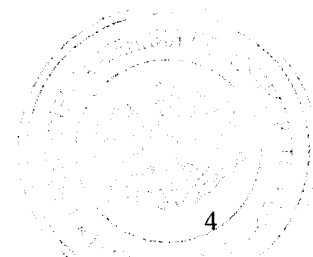
При пациенти с напреднал карцином на гърдата има редки съобщения за тромбоцитопения и левкопения. При приблизително 20% от пациентите, получаващи екземестан, е наблюдавано временно понижаване на лимфоцитите, особено при пациенти с предшестваща лимфопения; средният брой на лимфоцитите при тези пациенти, обаче не е променен значително и не се установява очакваното повишаване на честотата на вирусните инфекции. Тези ефекти не са наблюдавани при пациенти, лекувани в проучванията за карцином на гърдата в ранен стадий.

#### Хепато-билиарни нарушения

Наблюдавано е повишаване на лабораторните параметри, отразяващи чернодробната функция, включващи ензими, билирубин и алкална фосфатаза.

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

Нежелани събития и заболяемост	Екземестан (N= 2249)	Тамоксифен (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 изпотяване	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%)
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%)
Тромбемболизъм	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Остеопоротична фрактура	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 терапевтичните рамена с екземестан и тамоксифен е била съответно 4,5% спрямо 4,2%. Не е била отбелязана значима разлика за някое отделно сърдечно-съдово събитие, 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 свързано с по-голяма честота на хиперхолестеролемия в сравнение с тамоксифен (3,7% срещу 2,1%).

В друго двойносляпо, рандомизирано проучване при жени в менопауза с карцином на гърдата в ранен стадий с нисък риск, лекувани с екземестан (N=73) или плацебо (N=73) за 24 месеца, екземестан е свързан със средно 7-9% редукция в плазмените нива на холестерол в HDL, срещу 1% повишаване при плацебо. Установено е също 5-6% редукция на аполипопротеин А1 в групата на екземестан срещу 0-2% при плацебо. Ефектът върху другите анализирани параметри (общ холестерол, холестерол в LDL, триглицериди, аполипопротеин-В и липопротеин-а) е сходен до двете групи на лечение. Клиничното значение на този резултат не е ясен.

В проучването IES е наблюдавана язва на стомаха с 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 лекарства и/или са имали предходна анамнеза.

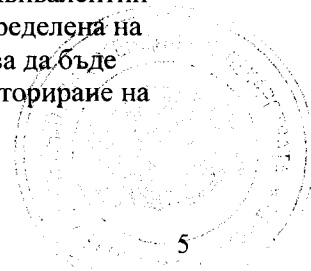
Нежелани реакции, докладвани в постмаркетинговия период

Хепатобилиарни нарушения: хепатит, холестатичен хепатит.

Тъй като реакциите са докладвани доброволно от популация с неизвестен размер, не винаги е възможно да се уточни сигурно техния брой или да се установи причинно-следствената връзка с лекарствената експозиция.

#### 4.9 Предозиране

Проведени са клинични проучвания с екземестан, прилаган в еднократна доза до 800 mg на здрави доброволци от женски пол 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 животозастрашаващи 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-високи от препоръчителната доза при хора, определена на базата на mg/m<sup>2</sup>. Липсва специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично. Показани са общи поддържащи мерки, включително често мониториране на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични и имуномодулиращи агенти, хормонални антагонисти и подобни на тях лекарствени продукти, ензимни инхибитори

АТС код: L02BG06

Екземестан е необратим инхибитор (със стероидна структура) на ароматазата, подобен на естествения субстрат андростендион. При постменопаузни жени, естрогените се произвеждат главно чрез превръщане на андрогени в естрогени с помощта на ензима ароматаза в периферните тъкани. Естрогенното изчерпване чрез инхибиране на ароматазата е ефективно и селективно лечение на хормоналнозависимия карцином на гърдата при постменопаузни жени. При постменопаузни жени, екземестан приет перорално значително понижава серумните концентрации на естрогените, започващо при доза 5 mg, достигашо до максимална супресия (>90%) с доза от 10-25 mg. При постменопаузни пациенти с карцином на гърдата, лекувани с дневна доза от 25 mg, активността на ароматазата в целия организъм намалява с 98%.

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

Поради това не е необходимо заместващо лечение с глюкокортикостероиди или минералкортикостероиди. Леко, независимо от дозите повишаване на серумните концентрации на LH и FSH е наблюдавано дори и при ниски дози: този ефект, обаче, е очакван за фармакологичния клас и вероятно е резултат от обратната връзка на хипофизно ниво, дължащо се на понижението на естрогенните нива, което стимулира хипофизната секреция на гонадотропини също и при постменопаузни жени.

#### Адювантна терапия на карцином на гърдата в ранен стадий

В многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо проучване, проведено при 4724 пациенти след менопауза с положителен резултат за туморни естрогенни рецептори или първичен карцином на гърдата с неизяснен рецепторен статус, 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 показват, че последващото лечение с екземестан след 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен е свързано с клинично и статистически значимо подобрение по отношение на преживяемост без заболяване (Disease-free survival, DFS) в сравнение с продължаване на лечението с тамоксифен. Анализът показва, че екземестан намалява риска от рецидив на карцинома на гърдата с 24% спрямо тамоксифен (коефициент на риска [hazard ratio] 0,76;  $p=0,00015$ ) в рамките на периода на наблюдение в това проучване. По-благоприятният ефект на екземестан спрямо тамоксифен по отношение на преживяемост без заболяване е виден, независимо от степента на засягане на лимфните възли или предшестваща химиотерапия.

Екземестан също значително намалява риска от рак на контралатералната гърда (коефициент на риска 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 test:  $p=0,07362$ ), 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; тест хи-квадрат на Wald:  $p=0,0069$ ) за екземестан в сравнение с тамоксифен при корекция спрямо предварително определените прогностични фактори (т.е. рецепторен (ER) статус, статус на лимфни възли, предшестваща химиотерапия, употреба на хормонозаместваща терапия (ХЗТ) и употреба на бифосфонати).

Основните резултати по отношение ефикасността при всички пациенти (популация за лечение) и пациенти с позитивен за естрогенни рецептори тумор са обобщени в таблицата по-долу.

Оценявана популация	Екземестан Събитие/N(%)	Тамоксифен Събитие/N(%)	Коефициент на риск (95% CI)	P-стойност *
<b>Преживяемост без заболяване<sup>a</sup></b>				
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
<b>Контралатерален рак на гърдата</b>				
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
<b>Преживяемост без прояви на карцином на гърдата<sup>b</sup></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
<b>Преживяемост без далечен рецидив<sup>b</sup></b>				
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
<b>Обща преживяемост<sup>c</sup></b>				
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 = пациенти с позитивен за естрогенни рецептори тумор;

<sup>a</sup> Преживяемост без заболяване се определя като първа поява на локален или далечен рецидив, рак на контралатералната гърда или смърт поради каквато и да е причина;

<sup>b</sup> Преживяемостта без прояви на карцином на гърдата се определя като първа поява на локален или далечен рецидив, рак на контралатералната гърда или смърт от рак на гърдата;

<sup>b</sup> Преживяемостта без прояви на далечен рецидив се определя според първата поява на далечен рецидив или смърт от рак на гърдата;

<sup>c</sup> Общата преживяемост се определя като смърт, поради каквато и да е причина.

В допълнителния анализ на подгрупата пациенти с положителен за естрогенни рецептори тумор или с неуточнен рецепторен статус, некоригирания коефициент на риска за обща преживяемост е бил 0,83 (Log-rank тест:  $p=0,04250$ ), което представлява клинично и статистически значимо намаление със 17% на риска от смърт.

Резултатите от подпроучване, оценяващо костните промени, показват, че при жени, лекувани с екземестан след лечение с тамоксифен 2 до 3 години, е настъпило умерено намаление на костната минерална плътност. В цялостното проучване честотата на фрактурите в резултат на терапията е по-висока при пациенти, лекувани с екземестан в сравнение с тамоксифен (съответно 4,5% и 3,3%,  $p=0,038$ ), оценена за 30-месечния период на лечение.

Резултатите от подпроучване, оценяващо ефекта върху ендометриума показват, че след двегодишно лечение е настъпило средно намаление с 33% на дебелината на ендометриума при

пациенти, лекувани с екземестан, без изразена разлика спрямо пациентите, лекувани с тамоксифен. Задебеляването на ендометриума, докладвано в началото на проучването, е претърпяло обратно развитие към нормализиране (< 5 mm) при 54% от пациентите, лекувани с Алместен.

#### Лечение на напреднал карцином на гърдата

В рандомизирано, контролирано клинично проучване, наблюдавано от независима експертна комисия, Екземестан в дневна доза от 25 mg показва 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 хора не е известна, въпреки че се очаква да бъде ограничена от изразен ефект на първо преминаване през черния дроб. Подобен ефект води до абсолютна бионаличност при плъхове и кучета от 5%. След еднократна доза от 25 mg, максималните плазмени нива от 18 mg/ml се достигат след 2 часа. Съвместният прием на храна повишава бионаличността с 40%.

### **Разпределение:**

Обемът на разпределение на екземестан, без корекция за бионаличност след перорално приложение, е около 20 000 l. Кинетиката е линейна и времето 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 изоензим и/или редукция на 17-кетогрупата от алдокеторедуктазата, последвани от конюгиране. Клирънсът на екземестан е около 500 l/h без корекция спрямо бионаличност след перорално приложение.

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%) <sup>14</sup>C-белязан екземестан.

### **Специални групи пациенти**

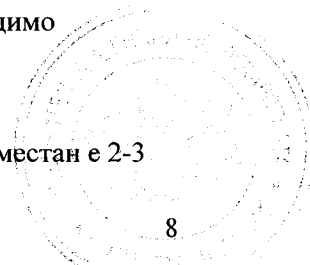
**Възраст:** Не е наблюдавана значителна корелация между системната експозиция на екземестан и възрастта на индивидите.

**Бъбречна недостатъчност:** При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) системната експозиция към екземестан е била 2 пъти по-висока, в сравнение със здрави доброволци.

Като се има 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, в сравнение със здрави доброволци. Като се има предвид профила на безопасност на екземестан не се счита за необходимо коригиране на дозата.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

**Токсикологични изпитвания:** Данните от проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета могат най-общо да бъдат свързани с фармакологичната активност на екземестан като ефекти върху репродуктивни и аксесорни органи. Други токсикологични ефекти (върху черния дроб, бъбреците или централната нервна система) са били наблюдавани само при експозиция, значително по-голяма от максималната експозиция при човек, показваща несъществено значение за клиничната практика.

**Мутагенност:** Екземестан не е 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 при лимфоцити *in vitro*, той не е бил кластогенен при две *in vivo* проучвания.

**Репродуктивна токсикология:** Екземестан е ембриотоксичен при плъхове и зайци при нива на системна експозиция, подобни на тези, получени при хора след прилагане на доза 25 mg/ден. Няма данни за тератогенност.

**Канцерогенност:** В двугодишно проучване върху канцерогенност при женски плъхове не са наблюдавани тумори, свързани с лечението. При мъжки плъхове проучването е прекратено на 92-та седмица поради ранна смърт от хронична нефропатия. В двугодишно проучване за канцерогенност при мишки е наблюдавано повишаване на честотата на чернодробни неоплазми в двата пола при средните и високите дози (150 и 450 mg/kg/дневно). Счита се, че тези резултати са свързани с индукцията на чернодробните микрозомни ензими, ефект, наблюдаван при мишки, но не и в клинични проучвания. Повишаване на честотата на бъбречни тубулни аденоми е също отбелязано при мишки от мъжки пол (450 mg/kg/дневно). Тази промяна се счита за видово и полово специфична и е настъпила при доза, която представлява 63 пъти по-голяма експозиция от тази при терапевтична доза при хора. Нито един от наблюдаваните ефекти не се счита за клинично значим за лечението на пациенти с Екземестан.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

### 6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол (E421)

Коповидон

Кросповидон

Силицифицирана, микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

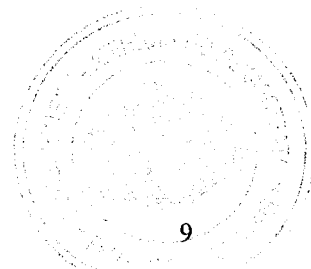
Хипромелоза (E464)

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171).

### 6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.



### **6.3. Срок на годност**

2 години

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Няма специални условия на съхранение.

### **6.5. Данни за опаковката**

PVC-PVdC/Al блистери по:

10, 14, 20, 30, 60, 90, 100 (блистери по 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 продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните законови изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Алапис България ЕООД  
ул. "Атанас Дуков" № 29  
1407 София, България  
тел. ++359 2 862 4698  
факс ++359 2 868 7975

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Март 2010 г.

