

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ
Exemestan Actavis® / Ексеместан Актавис®
Exemestane
филм-обложени таблети 25mg

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Exemestan Actavis® / Ексеместан Актавис® 25 mg филм - обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм - обложена таблета содржи 25 mg ексеместан.

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Ексеместан Актавис 25 mg филм - обложени таблети се бели, округли, биконвексни, униформни таблети со интактни рабови.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

- Адјувантна терапија кај постменопаузални жени со естроген рецептор позитивен инвазивен карцином на дојка дијагностициран во ран стадиум, после иницијална адјувантна терапија со тамоксифен во траење од 2-3 години.
- Третман на напреднат карцином на дојка кај жени со природно настаната или индуцирана постменопауза, чија болест прогресирала после примена на антиестрогена терапија. Не е утврдена ефикасноста кај пациенти со негативен статус на естроген рецептори.

4.2 Дозирање и метод на администрација

Возрасни и постари пациенти

Препорачаната доза на Ексеместан Актавис е една филм-обложена таблета (25 mg), администрирана перорално, еднаш дневно, после оброк.

Кај пациенти со ран стадиум на карцином на дојка, терапија со ексеместан треба да трае до завршување на полни пет години комбинирана циклусна адјувантна хормонска



терапија (тамоксифен, и последователно ексеместан), или пократко доколку се појави релапс на туморот.

Кај пациенти со напреднат стадиум на карцином на дојка, третманот со ексеместан треба да трае се додека не биде докажана прогресија на туморот.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатална или ренална инсуфициенција (види дел 5.2).

Деца и адолесценции

Не се препорачува употреба кај деца и адолесценти.

4.3 Контраиндикации

Претходно утврдена хиперсензитивност на ексеместан или на било кој од ексципиентите.

Пременопаузални жени, бремени жени или доилки.

4.4 Посебни предупредувања и препораки за употреба

Ексеместан не треба да се администрира кај жени со пременопаузален хормонален статус. Затоа, кога е клинички неопходно, потребно е да се утврди постменопаузалниот статус преку одредување на нивоата на LH, FSH и естрадиол.

Ексеместан треба да се употребува со внимание кај пациенти со хепатално и ренално нарушување.

Ексеместанот е високо потентен агенс што ги намалува вредностите на естроген, при чија администрација било забележано намалување на минералната густина на коските и зголемена честота на фрактури (види дел 5.1).

Кај жени со остеопороза или со ризик за развој на остеопороза, пред започнување на терапијата треба да се направи стандардно дензитометриско одредување на коскената минерална густина. Иако не постојат доволен број на податоци со кои се утврдува ефектот од лекувањето со ексеместан врз губитокот на коскената минерална густина, се препорачува започнување на терапија за третман на остеопороза кај пациенти со ризик. Пациентите кои примаат ексеместан треба внимателно да се следат.

4.5 Интеракција со други медицински препарати и останати форми на интеракција

Резултатите добиени од Ин витро студиите потврдуваат дека лекот се метаболизира со посредство на цитохром P450 (CYP) 3A4 и алдокеторедуктазите (види 5.2) и дека не делува инхибиторно на функцијата на главните CYP изоензими. Во клиничка фармакокинетска студија, утврдена е дека специфичната инхибиција на CYP 3A4 од страна на кетоназол нема значајно влијание на фармакокинетските особини на ексеместан.

Во студија во која се анализира интеракцијата со римфампицин, потентен CYP450 индуктор во дози од 600mg дневно и единечна доза на ексеместан 25mg, AUC на ексеместанот се намалува за 54% а C_{max} за 41%.

Земајќи го предвид тоа што клиничкото значење на наведената интеракција не е евалуирано, се смета дека истовремена употреба на лекови како римфампицин, антиконвулзивни лекови (пр. фенитоин и карбамазепин) и хербални препарати, кои



содржат жолт кантарион (*Hypericum perforatum*), за кои се знае дека го индуцираат СУРЗА4, може да ја намали ефикасноста на ксеместан.

Ексеместан треба да се употребува внимателно со лекови кои се метаболизираат со посредство на СУРЗА4 и кои имаат мала терапевска ширина. Не постојат клинички податоци кои се однесуваат на истовремена употреба на ексеместан и други антиканцерски лекови.

Ексеместан не смее да се администрира истовремено со лекови кои содржат естрогени, заради можноста да се намали неговото фармаколошко дејство.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не постојат клинички податоци за употреба на ексеместан за време на бременост. Резултатите добиени од анималните студии посочуваат на репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Ексеместан е контраиндициран кај бремени жени.

Лактација

Не е познато дали ексеместан се излучува во мајчиното млеко. Ексеместан не треба да се употребува кај жени во период на лактација.

Жени во перименопаузален период или период на репродукција

Лекар-специјалист треба да советува за потребата од соодветна контрацепција кај жени кои имаат потенцијал да останат бремени, вклучувајќи жени кои се во период на перименопауза или кои неодамна влегле во постменопаузален период се додека нивниот постменопаузален статус не се стабилизира (види дел 4.3 и 4.4).

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Опишани се случаи на поспаност, сомноленција, астенија и вртоглавица при употребата на лекот. Пациентите треба да бидат советувани, дека при појава на наведените несакани дејства, може да дојде до намалување на физичките и/или ментални способности кои се потребни за управување со машини или моторни возила.

4.8 Несакани дејства

Во сите досега спроведени клинички студии било утврдено дека при употреба на Ексеместан во стандардни дози од 25mg/ден, лекот генерално добро се поднесува, со појава на лесни до умерени несакани дејства.

Поради појава на несакани дејства, терапијата била прекината кај 7,4% од пациентите со ран карцином на дојка кои примале адјувантен третман со ексеместан после иницијална адјувантна терапија со тамоксифен. Најчесто пријавени несакани реакции биле бранови на топлина (22%), артралгија (18%) и замор (16%).

Прекин на терапијата поради несакани дејства бил забележан кај 2,8% од вкупната популација од пациенти со напреднат карцином на дојка. Најчесто пријавени несакани реакции биле бранови на топлина (14%) и наузеја (12%).

Најголемиот дел од пријавените несакани реакции се последица на нормалното фармаколошко намалување (депривација) на нивото на естрогени во организмот (пр. бранови на топлина).

Забележаните несаканите реакции, класифицирани според органски системи и фреквенција на зачестеност се прикажани во продолжение.



Проценка на фреквенција на појава на несакани реакции:

- Не многу чести ($\geq 1/1,000, < 1/100$);
- Ретки ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$);
- Непознато (не може да се процени врз основа на расположливите податоци).

<u>Нарушувања на метаболизмот и исхраната:</u>	
Чести	Анорексија
<u>Психијатриски нарушувања:</u>	
Многу чести	Инсомнија
Чести	Депресија
<u>Нарушувања на нервниот систем:</u>	
Многу чести	Главоболка
Чести	Вртоглавица, "Carpal tunnel" синдром
Помалку чести	Сомноленција
<u>Васкуларни нарушувања:</u>	
Многу чести	Напливи на топлина
<u>Гастроинтестинални нарушувања:</u>	
Многу чести	Наузеја
Чести	Абдоминална болка, повраќање, констипација, диспепсија, дијареја
<u>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:</u>	
Многу чести	Зголемено потење
Чести	Кожен осип, алопеција
<u>Нарушувања на мускулоскелетниот систем:</u>	
Многу чести	Мускулно-скелетна болка и болка во зглобови (артралгија, поретко болка на екстремитетите, остеоартритис, болка во грбот, артритис, миалгија и вкочанетост во зглобовите).
Чести	Остеопороза, фрактура



Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:	
Многу чести	Замор
Чести	Болка, периферен едем
Помалку чести	Астенија

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Кај пациенти со напреднат карцином на дојка, пријавени биле ретки случаи на тромбоцитопенија и леукопенија. Повремено намалување на бројот на лимфоцити било забележано кај приближно 20% од пациентите кои примале ексеместан, особено кај пациенти со претходно постоечка лимфопенија; сепак, кај овие пациенти, во текот на времето не била забележана значајна промена во средната вредност на бројот на лимфоцити ниту пак соодветен пораст на вирусни инфекции. Овие ефекти не биле забележани во клиничките студии кај третираните пациенти со ран карцином на дојка.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Забележано е зголемување на вредностите на тестовите за хепатална функција вклучително и ензими, билирубин и алкална фосфатаза.

Фреквенцијата на претходно споменатите несакани дејства и болести, независно од причинската поврзаност, кои биле забележани во студија спроведена кај пациенти со ран карцином на дојка (IES) за време на примање на тест терапијата и период до 30 дена после прекин на тест терапијата, е прикажана во следната табела.

Несакани дејства и болести	Ексеместан (N = 2249)	Тамоксифен (N = 2279)
Бранови на топлина	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Замор	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Главоболка	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Инсомнија	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Зголемено потење	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Гинеколошки	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Вртоглавица	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Наузеја	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Остеопороза	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Вагинално крварење	90 (4,0%)	121 (5,3%)



Друг примарен карцином	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Повраќање	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Нарушувања на видот	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Тромбоемболија	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Остеопоротична фрактура	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Миокарден инфаркт	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Во IES студијата, фреквенцијата на исхемични кардиоваскуларни настани во групата која примала ексеместан била 4,5% во споредба со 4,2% во групата која примала тамоксифен. Не била забележана значајна разлика во однос на одделните кардиоваскуларни настани, вклучувајќи хипертензија (9,9% vs. 8,4%), инфаркт на миокард (0,6% vs. 0,2%) и срцева слабост (1,1% vs. 0,7%).

Во IES студијата, ексеместан бил асоциран со поголема инциденца на хиперхолестеролемија во споредба со тамоксифен (3,7% vs. 2,1%).

Во одделна двојно слепа, рандомизирана студија во која биле вклучени постменопаузални жени со ран карцином на дојка со низок ризик, третирани со ексеместан (N=73) или плацебо (N=73), во тек на 24 месеци, ексеместан бил асоциран со просечно 7-9% средно намалување на плазматскиот HDL-холестерол во групата која примала тест терапија, наспроти 1% зголемување во плацебо контролната група. Исто така било забележано 5-6% намалување на аполипопротеин A1 во групата со ексеместан наспроти 0-2% во групата со плацебо. Ефектот врз останатите анализирани липидни параметри (вкупен холестерол, LDL холестерол, триглицериди, аполипопротеин-Б и липопротеин-А) бил многу сличен и во двете тераписки групи. Клиничката важност на овие резултати не е утврдена.

Во IES студијата, била забележана повисока фреквенцијата на гастричен улкус во групата со ексеместан (0,7%) во однос на групата со тамоксифен (<0,1%). Наголемиот дел од пациентите со гастричен улкус од групата со ексеместан истовремено примале и терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови и/или имале предходна историја за улкус на желудник.

Несакани реакции пријавени во постмаркетиншкиот период

Хепатобилијарни нарушувања: Хепатитис, холестатски хепатитис.

Бидејќи реакциите се пријавени на доброволна основа од популационен примерок со непозната големина, не секогаш е возможно да се определи точната фреквенција на застапеност или да се утврди вистинската причинско – последичната поврзаност со употребата на лекот.

4.9 Предозирање

Во спроведените клинички испитувања каде ексеместан бил администриран во еднакратна доза до 800 mg кај здрави жени волонтери и до 600 mg дневно кај постменопаузални жени со напреднат карцином на дојка; овие дози биле добро поднесувани. Не е утврдена еднакратна доза на ексеместан која би можела да доведе до



животозагрозувачки симптоми. Кај стаорци и кучиња, бил забележани летални случаи после еднолатна администрација на перорални дози, 2000 и 4000 пати поголеми од препорачаната доза кај луѓе, определена наврз основа на mg/m^2 . Не постои специфичен антидот при предозирање и третманот во случај на предозирање треба да биде симптоматски. Се препорачува примена на општи супортивни мерки, редовно мониторирање на виталните знаци и внимателно набљудување на пациентите.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Хормонален антагонист и сродни агенси, ензимски инхибитори. АТС код: L02BG06.

Ексеместан е иреверзибилен, стероиден инхибитор на ароматаза, структурно сличен со природниот супстрат на ароматазата - андростендион. Кај постменопаузални жени естрогените се произведуваат главно преку конверзија на андрогените во естрогените посредство на ензимот ароматаза во периферните ткива. Намалување на нивото на естрогени (естрогенската депривација), преку инхибиција на ароматазата, претставува ефикасен и селективен третман за хормон-зависен карцином на дојка кај постменопаузални жени. Кај постменопаузални жени, ексеместан даден перорално, почнувајќи од доза од 5 mg, доведува до значително намалување на серумските концентрации на естрогени, достигнувајќи максимална супресија на естрогени (> 90%) при доза од 10-25 mg. Кај постменопаузални пациенти со карцином на дојка кои примаат доза од 25 mg/ ден, било утврдено намалување на севкупната ароматизацијата во организам за 98%.

Ексеместан не поседува прогестогенска или естрогенска активност. Забележана била мала андрогена активност, која веројатно е резултат на 17-хидро деривати, главно при употреба на високи дози. Во клинички испитувања со многукратни дневни дози, ексеместан не покажал ефекти врз адреналната биосинтеза на кортизол или алдостерон, мерени пред или после АСТН тест, што ја покажува неговата селективност во однос на другите ензими, вклучени во стероидогенезата.

Поради тоа, не е потребна заместителна терапија со глукокортикоиди или минералокортикоиди. Благо зголемување на серумски концентрации на FSH и LH, независно од дозата, било забележано дури и при употреба на ниски дози. Овој ефект е очекуван за фармаколошката група во која припака овој лек и веројатно е резултат на регулаторна повратната врска на ниво на хипофиза заради намалување на серумската концентрација на естрогени што делува стимулативно на секрецијата на гонадотропини во хипофиза кај постменопаузални жени.

Адјувантна терапија кај ран карцином на дојка

Во мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа студија, која вклучувала 4724 постменопаузални пациенти со естроген-рецептор-позитивен или непознат примарен карцином на дојка, пациентките без знаци на болест после 2-3 годишна адјувантна терапија со тамоксифен, биле рандомизирани да примаат 2 до 3 години ексеместан (25 mg/ден) или тамоксифен (20 или 30 mg/ден), до завршување на вкупно 5 годишен период на хормонална терапија.

После средно времетраење на терапија од околу 30 месеци и средно времетраење на следење од околу 52 месеци, резултатите покажале дека продолжувањето на терапијата



со ексеместан после 2-3 години од иницијална адјувантна терапија со тамоксифен довело до клинички и статистички значајно подобрување на преживувањето без знаци на болест (DFS) во споредба со продолжување на терапијата со тамоксифен. Анализата покажала дека во период на набљудување во оваа студијата, ексеместан го намалил ризикот од рецидив на карцином на дојка за 24% во споредба со тамоксифен (степен на ризик 0,76; $p=0,00015$). Поповолниот ефект на терапијата ексеместан во споредба со тамоксифен асоциран со преживувањето без појава на болест (DFS) е забележан независно од степенот на зафатеност на лимфни јазли или предходна хемотерапија.

Ексеместан довел и до значително намалување на ризикот од карцином на контралатералната дојка (степен на ризик 0,57; $p=0,04158$).

Во целата испитувана популација вклучена во студијата, бил забележан тренд на подобрување на целокупното преживување (OS- overall survival) за ексеместан (222 смртни случаи) во споредба со тамоксифен (262 смртни случаи), со степен на ризик 0,85 (log-rank тест: $p=0,07362$), што претставува намалување на ризикот од смрт за 15% во корист на ексеместан.

Статистички значајно намалување на ризикот од смрт за 23% (степен на ризик за севкупното преживување 0,77; Wald Chi square тест: $p=0,0069$) било забележано за ексеместан во споредба со тамоксифен после прилагодување на претходно определени прогностички фактори (т.е, ER (estrogen receptor) статус, статус на лимфните јазли, предходна хемотерапија, употреба на хормон замесна терапија и употреба на бифосфонати).

Основните резултати за ефикасноста при употреба кај целната група на пациенти (популација за лечење) и пациенти со естроген рецептор позитивен карцином на дојка се прикажани во табелата подолу:

Цел Популација	Ексеместан настани /N (%)	Тамоксифен настани /N (%)	Степен на ризик (95% CI)	p- вредност*
Преживување без појава на болест^a				
Сите 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
Карцином на контралатералната дојка				
Сите 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
Преживување без појава на карцином на дојка^b				
Сите 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
Преживување без појава на далечен рецидив^c				
Сите 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
Севкупно преживување^d				
Сите 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 позитивните пациенти;

^a Преживување без болест (disease-free survival) се дефинира како прва појава на локален или далечен рецидив, карцином на контралатералната дојка или смрт од која било причина;

^b Преживување без појава на карцином на дојка (breast cancer free survival) се дефинира како прва појава на локален или далечен рецидив, карцином на контралатералната дојка или смрт од која било причина;

^c Преживување без појава на далечен рецидив се дефинира како прва појава на далечен рецидив или смрт од карцином на дојка;

^d Севкупно преживување се дефинира како појава на смрт од било која причина.

Во дополнителна анализа на подгрупата пациенти со естроген рецептор позитивен или непознат статус, неприлагодениот степен на ризик за севкупното преживување бил 0,83 (log-rank тест: $p=0,04250$), што претставува клинички и статистички значајно намалување на ризикот од смрт за 17%.

Резултатите од подстудијата за влијание врз коските, посочуваат дека кај жени, лекувани со ексеместин после 2 до 3 годишна терапија со тамоксифен, доаѓа до умерено намалување на коскената минерална густина. Во целата студија, инциденцата на фрактури предизвикани од лекувањето, оценувана во текот на 30 месечна терапија била повисока кај пациентите лекувани со ексеместин во споредба со оние лекувани со тамоксифен (соодветно 4,5% и 3,3%, $p=0,038$).

Резултатите добиени од подстудијата во која се оценува влијанието врз ендометриумот, посочуваат дека во период од 2 годишен третман доаѓа до средно намалување на дебелината на ендометриумот од 33% кај пациентите на терапија со ексеместан споредено со пациенти лекувани со тамоксифен кај кои не е утврдена значајна разлика. Задебелување на ендометриумот, утврдено на почеток на студијата се вратило на нормални вредности ($<5\text{ mm}$) кај 54% од пациентите лекувани со ексеместан.

Третман на напреднат карцином на дојката

Во рандомизирано, контролирано клиничко испитување, терапијата со ексеместан во доза од 25 mg/ден била статистички значајно асоцирана со значително продолжување на преживувањето, време до прогресија на болест (time to progression-TTP), време до неуспех на лекувањето (time to treatment failure-TTF) во споредба со стандардниот хормонски третман со мегестрол ацетат кај постменопаузални пациенти со напреден карцином на дојка, кој прогредирал после или за време на терапијата со тамоксифен, било како адјувантна терапија или како прва линија за третман на напредната болест.

5.2 Фармакокинетски својства

Абсорпција:

Ексеместанот брзо се абсорбира после перорална администрација. Фракцијата од дозата која се абсорбира од гастроинтестиналниот тракт е висок. Апсолутната



биорасположливост кај луѓето не е позната, иако се очекува да биде ограничена поради екстензивниот метаболизам на прв премин низ хепарот. Сличен ефект, кај стаорци и кучиња, резултира со апсолутна биорасположливост од 5%. При администрација на еднократна доза од 25 mg, максималната плазматска концентрација од 18 ng/ml се постигнува после 2 часа. Земање на лекот заедно со храна ја зголемува биорасположливоста на ексеместан за 40%.

Дистрибуција:

Волуменот на дистрибуција за ексеместан, без корекција за перорална биорасположливост, изнесува приближно 20.000 L. Кинетиката е линеарна и полуживотот на елиминација е 24 часа. Врзувањето на ексеместан за плазматските протеини е концентрациски независно и изнесува 90%. Ексеместан и неговите метаболити не се врзуваат за црвените крвни зрна. После повеќекратно дозирање, не е утврдена неочекувана акумулација на ексеместанот.

Метаболизам и екскреција:

Метаболизмот на ексеместан се одвива преку оксидација на метиленската група на позиција 6, со посредство на CYP 3A4 изоензим и/или преку редукција на 17-кето групата од страна на алдокеторедуктазата, и последователна конјугација на добиените продукти. Клиренсот на ексеместан, без корекција за перорална биорасположливост, изнесува приближно 500 l/h.

Метаболитите се неактивни или помалку активни инхибитори на ароматазата во однос на основниот лек.

Количеството на лекот, кое во непроменет облик се излачува преку урината изнесува 1% од администрираната доза. Еднакви количества (40%) ^{14}C -означен ексеместан се елиминираат преку урината и фецесот во тек на една недела.

Посебни популации

Возраст: Не е забележана значајна корелација помеѓу системската експозиција на ексеместан и возраста на индивидуите.

Ренална инсуфициенција: Кај пациенти со тешко ренално нарушување ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min), системската експозиција на ексеместан била 2 пати повисока во споредба кај здрави волонтери.

Земајќи го во предвид безбедносниот профил на ексеместан, не е потребно прилагодување на дозата.

Хепатална инсуфициенција: Кај пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување, системската експозиција на ексеместан била 2-3 пати повисока во споредба кај здрави волонтери. Земајќи го во предвид безбедносниот профил на ексеместан, не е потребно прилагодување на дозата.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Токсиколошки студии: Во студии за токсичноста при повеќекратна администрација на ексеместан кај стаорци и кучиња, како резултат на фармаколошката активност на лекот, биле утврдени ефекти врз репродуктивните и аксесорните органи. Други токсиколошки ефекти (врз црниот дроб, бубрезите или централниот нервен систем) биле забележани само при експозиција на дози значајно повисоки од максималната доза на експозиција кај луѓе, што укажува на малото значење на овој наод за клиничката употреба.



Лекот се издава само на лекарски рецепт (P)

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Нема посебни предупредувања за чување на лекот

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Картонска кутија со 30 филм-обложени таблети
(3 блистера x 10 таблети)

6.6 Посебни мерки на предпазливост при диспозиција и останата манипулација

Без посебни барања.

Неупотребениот препарат или отпадните материјали треба да бидат отстранети во согласност со локалните правила и прописи за заштита на животната средина.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ /ОБНОВУВАЊЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2016 година

