

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exemestane Hikma 25mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: exemestane

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di exemestane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film, rotonda, biconvessa, di colore biancastro, con impresso E25 su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exemestane Hikma è indicato nel trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale positivo ai recettori degli estrogeni, dopo 2 – 3 anni di terapia adiuvante iniziale con tamoxifene.

Exemestane Hikma è indicato nel trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato nelle donne in post-menopausa naturale o indotta, nelle quali la malattia è progredita dopo la terapia anti-estrogenica. L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti negative ai recettori degli estrogeni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti adulte e anziane

La dose raccomandata di Exemestane Hikma è una compressa da 25 mg una volta al giorno, da assumersi preferibilmente dopo un pasto.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale, il trattamento con Exemestane Hikma deve proseguire fino al completamento di una terapia ormonale adiuvante combinata sequenziale (tamoxifene seguito da Exemestane Hikma) di cinque anni o di durata inferiore in caso di recidiva del tumore.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato, il trattamento con Exemestane Hikma deve proseguire fino a progressione evidente del tumore.

Non sono necessari adattamenti posologici nelle pazienti con insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 5.2).

Bambini

L'uso non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Exemestane Hikma compresse è controindicato nelle pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, nelle donne in pre-menopausa e durante la gravidanza e l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Exemestane Hikma non deve essere somministrato alle donne in stato endocrino di pre-menopausa. Pertanto, se indicato dal punto di vista clinico, lo stato di post-menopausa deve essere accertato tramite la determinazione dei livelli di LH, FSH ed estradiolo.

Exemestane Hikma deve essere utilizzato con cautela nelle pazienti con disfunzione epatica o renale.

Exemestane è un potente agente che riduce i livelli di estrogeni e dopo la sua somministrazione sono stati osservati una riduzione della densità minerale ossea e un aumento della percentuale di fratture (vedere paragrafo 5.1). Durante il trattamento adiuvante con exemestane, nelle donne affette da osteoporosi o a rischio di osteoporosi la densità minerale ossea deve essere determinata formalmente tramite densitometria ossea all'inizio del trattamento. Benché non siano disponibili dati sufficienti a mostrare gli effetti della terapia nel trattamento della perdita di densità minerale ossea indotta da exemestane, il trattamento dell'osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio. Le pazienti trattate con exemestane devono essere monitorate con attenzione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi condotti *in vitro* hanno mostrato che il farmaco è metabolizzato dal citocromo P450 (CYP) 3A4 e dalla aldochetoreductasi (vedere paragrafo 5.2) e che non inibisce alcuno dei principali isoenzimi CYP. In uno studio clinico di farmacocinetica, l'inibizione specifica di CYP 3A4 da parte del chetoconazolo non ha evidenziato effetti significativi sulla farmacocinetica dell'exemestane.

In uno studio di interazione con rifampicina, un potente induttore del CYP450, a una dose di 600mg/die e con una singola dose di exemestane da 25mg, l'AUC dell'exemestane è stata ridotta del 54% e C_{max} del 41%. Poiché la rilevanza clinica di tale interazione non è stata determinata, la somministrazione congiunta di farmaci come rifampicina, anticonvulsivanti (ad es. fenitoina e carbamazepina) e preparati vegetali contenenti *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) che inducono il CYP3A4 può ridurre l'efficacia dell'exemestane.

L'exemestane deve essere utilizzato con cautela insieme a farmaci che sono metabolizzati dal CYP3A4 e hanno una finestra terapeutica ristretta. Non esiste esperienza clinica riguardo all'uso concomitante di exemestane con altri farmaci antitumorali.

Exemestane non deve essere somministrato congiuntamente a medicinali contenenti estrogeni, perché questi annullerebbero la sua azione farmacologica.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Con l'exemestane non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Exemestane è quindi controindicato nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se exemestane sia escreto nel latte materno. Exemestane non deve essere somministrato alle donne che allattano.

Donne in peri-menopausa o in età fertile

Il medico deve discutere la necessità di misure contraccettive adeguate con le donne potenzialmente fertili, comprese le donne in peri-menopausa o da poco in post-menopausa, fino a che lo stato di post-menopausa non sia stato accertato (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Con l'uso del farmaco sono stati segnalati assopimento, sonnolenza, astenia e capogiro. Le pazienti devono essere avvisate della possibile compromissione delle loro capacità fisiche e/o mentali necessarie per usare macchinari o guidare un veicolo qualora si presentino questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Exemestane è stato generalmente ben tollerato in tutti gli studi clinici condotti con una dose standard di 25 mg/die e gli effetti indesiderati sono stati in genere da lievi a moderati.

La percentuale di interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi è stata del 7,4% nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale sottoposte a trattamento adiuvante con exemestane dopo una terapia adiuvante iniziale con tamoxifene. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state vampate di calore (22%), artralgia (18%) e affaticamento (16%).

La percentuale di interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi è stata del 2,8% nella popolazione generale di pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state vampate di calore (14%) e nausea (12%).

La maggior parte delle reazioni avverse è attribuibile alle normali conseguenze farmacologiche della deprivazione estrogenica (ad es. vampate di calore).

Le reazioni avverse segnalate sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune (> 10%), comune (> 1%, ≤ 10%), non comune (> 0,1%, ≤ 1%), raro (> 0,01%, ≤ 0,1%).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia

Disturbi psichiatrici

Molto comune: insonnia

Comune: depressione

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: capogiro, sindrome del tunnel carpale

Non comune: sonnolenza

Patologie vascolari

Molto comune: vampate di calore

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: dolore addominale, vomito, stipsi, dispepsia, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: aumento della sudorazione

Comune: eruzione cutanea, alopecia

Patologie del sistema muscoloscheletrico

Molto comune: dolore articolare e muscoloscheletrico (*)

Comune: osteoporosi, fratture

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

Comune: dolore, edema periferico

Non comune: astenia

(*) comprendente artralgia e, meno comunemente, dolore alle estremità, osteoartrite, dorsalgia, artrite, mialgia e rigidità articolare.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato sono state raramente segnalate trombocitopenia e leucopenia. Una riduzione occasionale dei linfociti è stata osservata nel 20% circa delle pazienti trattate con exemestane, in particolare nelle pazienti con linfopenia preesistente; tuttavia, in queste pazienti, i valori medi dei linfociti non si sono modificati in misura significativa nel tempo e non è stato osservato un aumento corrispondente delle infezioni virali. Questi effetti non sono stati osservati nelle pazienti trattate negli studi sul carcinoma mammario in stadio iniziale.

Patologie epatobiliari

È stato osservato un aumento dei parametri di funzionalità epatica, comprendenti enzimi, bilirubina e fosfatasi alcalina.

Nella tabella seguente sono riportate le frequenze degli eventi avversi descritti e le patologie osservate nello studio IES sul carcinoma mammario in stadio iniziale, indipendentemente da una relazione causale, nelle pazienti in trattamento con la terapia dello studio e fino a 30 giorni dopo il termine di tale trattamento.

Eventi avversi e patologie	Exemestane (N = 2249)	Tamoxifene (N = 2279)
Vampate di calore	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Affaticamento	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Cefalea	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insonnia	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Aumento della sudorazione	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Disturbi ginecologici	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Capogiro	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nausea	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporosi	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Emorragia vaginale	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Altro tumore primario	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vomito	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Disturbi della vista	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolia	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fratture da osteoporosi	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto miocardico	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Nello studio IES, la frequenza di eventi ischemici cardiaci nei bracci di trattamento con exemestane e tamoxifene è stata, rispettivamente, del 4,5% versus 4,2%. Non sono state osservate differenze significative riguardo ai singoli eventi cardiovascolari comprendenti ipertensione (9,9% versus 8,4%), infarto miocardico (0,6% versus 0,2%) e insufficienza cardiaca (1,1% versus 0,7%).

Nello studio IES, exemestane è stato associato a una maggiore incidenza di ipercolesterolemia in confronto al tamoxifene (3,7% vs. 2,1%).

In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, condotto con donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio iniziale a basso rischio trattate con exemestane (N=73) o placebo (N=73) per 24 mesi, l'exemestane è stato associato a una riduzione media del 7-9% del colesterolo HDL plasmatico, versus un aumento dell'1% con placebo. È stata inoltre osservata una riduzione del 5-6% dell'apolipoproteina A1 nel gruppo dell'exemestane versus 0-2% nel gruppo del placebo. L'effetto sugli altri parametri lipidici analizzati (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, apolipoproteina B e lipoproteina a) è stato molto simile nei due gruppi di trattamento. La rilevanza clinica di questi risultati non è stata chiarita.

Nello studio IES sono state osservate ulcere gastriche a una frequenza maggiore nel braccio dell'exemestane in confronto al tamoxifene (0,7% versus <0,1%). La maggior parte delle pazienti trattate con exemestane affette da ulcera gastrica ha ricevuto un trattamento concomitante con antinfiammatori non steroidei e/o aveva un'anamnesi corrispondente.

Reazioni avverse nell'esperienza post-marketing

Patologie epatobiliari: epatite, epatite colestatica.

Poiché le reazioni descritte derivano da una popolazione di dimensioni incerte e sono riferite su base volontaria, non sempre è possibile stimarne in misura affidabile la frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati condotti studi clinici con exemestano somministrato a dosi singole massime di 800 mg in volontari sani di sesso femminile e a dosi massime di 600 mg/die in donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato; tali dosi sono state ben tollerate. Una singola dose di exemestane che possa causare sintomi con pericolo di vita non è nota. Nel ratto e nel cane è stata osservata letalità dopo singole dosi orali equivalenti, rispettivamente, a 2.000 e 4.000 volte la dose raccomandata nell'uomo in mg/m². Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. È indicato un trattamento generale di supporto, comprendente il monitoraggio frequente dei segni vitali e la stretta osservazione della paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulanti, terapia endocrina, antagonisti ormonali e agenti correlati, inibitori enzimatici

ATC: L02BG06

Exemestane è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, strutturalmente correlato al substrato naturale androstenedione. Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni sono prodotti principalmente tramite conversione degli androgeni in estrogeni da parte dell'enzima

aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica tramite inibizione dell'aromatasi costituisce un trattamento efficace e selettivo del carcinoma mammario ormone-dipendente nelle donne in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa, l'exemestane p.o. ha ridotto in misura significativa le concentrazioni sieriche di estrogeni a iniziare da una dose di 5 mg, con una soppressione massima (>90%) a una dose di 10-25 mg. Nella pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario, trattate con la dose giornaliera di 25 mg, l'attività aromatasica complessiva nell'organismo è stata ridotta del 98%.

L'exemestane non possiede alcuna attività progestinica o estrogena. Una lieve attività androgena, probabilmente dovuta al 17-idro derivato, è stata osservata soprattutto a dosi elevate. In studi condotti con dosi multiple giornaliere, l'exemestane non ha mostrato effetti rilevabili sulla biosintesi surrenalica di cortisolo o aldosterone, misurata prima o dopo induzione con ACTH, e ha così dimostrato la sua selettività riguardo agli altri enzimi coinvolti nella sintesi degli steroidi.

Non è quindi necessaria una sostituzione dei glucocorticoidi o dei mineralcorticoidi. Un lieve aumento non dose-dipendente dei livelli sierici di LH e FSH è stato osservato anche a dosi basse: tuttavia, tale effetto è previsto per questa classe farmacologica ed è probabilmente il risultato del feedback a livello ipofisario dovuto alla riduzione dei livelli di estrogeni che stimolano la secrezione ipofisaria di gonadotropine anche nelle donne in post-menopausa.

Trattamento adiuvante del carcinoma mammario in stadio iniziale

In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, condotto in 4.724 pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario primario positivo al recettore degli estrogeni o con stato recettoriale non noto, le pazienti rimaste libere da malattia dopo la terapia adiuvante con tamoxifene di 2-3 anni sono state randomizzate a ricevere exemestane (25 mg/die) o tamoxifene (20 o 30 mg/die) per la durata di 3-2 anni, per completare un totale di 5 anni di terapia ormonale.

Dopo una durata mediana di terapia di circa 30 mesi e un follow-up mediano di circa 52 mesi, i risultati hanno mostrato che il trattamento sequenziale con exemestane dopo 2-3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene è stato associato a un aumento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza senza malattia (disease-free survival, DFS) in confronto al proseguimento della terapia con tamoxifene. L'analisi ha mostrato che, nel periodo di studio osservato, l'exemestane ha ridotto il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 24% in confronto al tamoxifene (rapporto di rischio 0,76; p=0,00015). Gli effetti benefici dell'exemestane in confronto al tamoxifene riguardo alla DFS sono stati evidenti, indipendentemente dallo stato linfonodale o da una chemioterapia pregressa.

L'exemestane ha anche ridotto in misura significativa il rischio di carcinoma mammario controlaterale (rapporto di rischio 0,57; p=0,04158).

Nell'intera popolazione di studio è stata osservata una tendenza al miglioramento della sopravvivenza complessiva con exemestane (222 decessi) in confronto al tamoxifene (262 decessi), con un rapporto di rischio di 0,85 (log-rank test: p = 0,07362), corrispondente a una riduzione del 15% del rischio di decesso a favore dell'exemestane. Una riduzione statisticamente significativa, pari al 23%, del rischio di decesso (rapporto di rischio per la sopravvivenza complessiva 0,77; Wald chi quadrato: p = 0,0069) è stata osservata con exemestane in confronto a tamoxifene se aggiustata per il fattore prognostico specificato (cioè stato ER, stato linfonodale, chemioterapia pregressa, HRT e uso di bifosfonati).

I principale risultati di efficacia in tutte le pazienti (popolazione intention to treat) e nelle pazienti positive al recettore degli estrogeni sono riassunti nella tabella seguente:

Endpoint	Exemestane	Tamoxifene	Rapporto di rischio (IC 95%)	valore p*
Popolazione di studio	Eventi/N (%)	Eventi / N(%)		
Sopravvivenza senza malattia^a				

Tutte le pazienti	354 / 2.352 (15,1%)	453 / 2.372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Pazienti ER ⁺	289 / 2.023 (14,3%)	370 / 2.021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Carcinoma mammario controlaterale				
Tutte le pazienti	20 / 2.352 (0,9%)	35 / 2.372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Pazienti ER ⁺	18 / 2.023 (0,9%)	33 / 2.021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048

Endpoint	Exemestane	Tamoxifene	Rapporto di rischio (IC 95%)	valore p*
Popolazione di studio	Eventi/N (%)	Eventi / N(%)		
Sopravvivenza senza carcinoma mammario^b				
Tutte le pazienti	289 / 2.352 (12,3%)	373 / 2.372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Pazienti ER ⁺	232 / 2.023 (11,5%)	305 / 2.021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Sopravvivenza senza recidiva a distanza^c				
Tutte le pazienti	222 / 2.352 (9,4%)	262 / 2.372 (11,0%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Pazienti ER ⁺	178 / 2.023 (8,8%)	211 / 2.021 (10,4%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Sopravvivenza complessiva^d				
Tutte le pazienti	222 / 2.352 (9,4%)	262 / 2.371 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Pazienti ER ⁺	178 / 2.023 (8,8%)	211 / 2.021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank test; pazienti ER⁺ = pazienti positive al recettore degli estrogeni;

^a La sopravvivenza senza malattia è definita come la prima comparsa di recidiva locale o a distanza, carcinoma mammario controlaterale o decesso per qualsiasi causa;

^b La sopravvivenza senza carcinoma mammario è definita come la prima comparsa di recidiva locale o a distanza, carcinoma mammario controlaterale o decesso per carcinoma mammario;

^c La sopravvivenza senza recidiva a distanza è definita come la prima comparsa di recidiva a distanza o decesso per carcinoma mammario.

^d La sopravvivenza complessiva è definita come la comparsa di decesso per qualsiasi causa.

Nell'analisi addizionale sulla sottopopolazione di pazienti positive al recettore degli estrogeni o con stato recettoriale non noto, il rapporto di rischio non aggiustato per la sopravvivenza complessiva è stato di 0,83 (log-rank test: p = 0,04250), che corrisponde a una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del 17% del rischio di decesso.

I risultati di un sottostudio sull'osso hanno dimostrato che le donne trattate con exemestane dopo 2-3 anni di trattamento con tamoxifene hanno presentato una riduzione moderata della densità minerale ossea. Nello studio complessivo, l'incidenza di fratture in corso di trattamento, determinata durante il periodo di trattamento di 30 mesi, è stata maggiore nelle pazienti trattate con exemestane in confronto al tamoxifene (rispettivamente 4,5% e 3,3%, p=0,038).

I risultati di un sottostudio sull'endometrio indicano che dopo 2 anni di trattamento vi è stata una riduzione mediana del 33% dello spessore endometriale nelle pazienti trattate con exemestane in confronto alle pazienti trattate con tamoxifene, nelle quali non sono state osservate variazioni di rilievo. L'aumento di spessore endometriale, osservato all'inizio del trattamento di studio, si è normalizzato (< 5 mm) nel 54% delle pazienti trattate con exemestane.

Trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato

In uno studio clinico randomizzato, controllato da un comitato revisore, è stato dimostrato un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza, del tempo alla progressione (time to progression, TTP) e del tempo al fallimento della terapia (time to treatment failure, TTF) con exemestane alla dose giornaliera di 25 mg in confronto alla terapia ormonale standard con megestrol acetato nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato e progressione dopo o durante il trattamento con tamoxifene come terapia adiuvante o come trattamento di prima linea per la malattia avanzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Exemestane Hikma compresse, l'exemestane è assorbito rapidamente. La frazione di dose assorbita attraverso il tratto gastrointestinale è elevata. La biodisponibilità assoluta nell'uomo non è nota, ma si ritiene che sia limitata da un marcato effetto di first-pass. Un effetto simile è responsabile di una biodisponibilità assoluta nel ratto e nel cane del 5%. Dopo una dose singola di 25 mg, i massimi livelli plasmatici di 18 ng/ml si raggiungono dopo 2 ore. L'assunzione contemporanea di cibo aumenta la biodisponibilità del 40%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'exemestane, non corretto per la biodisponibilità orale, è di circa 20.000 l. La cinetica è lineare e l'emivita di eliminazione terminale è di 24 h. Il legame con le proteine plasmatiche è del 90% e indipendente dalla concentrazione. L'exemestane e i suoi metaboliti non legano gli eritrociti.

Non si riscontra un accumulo inatteso di exemestane dopo somministrazioni ripetute.

Metabolismo ed escrezione

L'exemestane è metabolizzato tramite ossidazione del gruppo metilene in posizione 6 da parte dell'isoenzima CYP3A4 e/o riduzione del gruppo 17-cheto da parte dell'aldochetoreduktasi, seguita da coniugazione. La clearance dell'exemestane, non corretta per la biodisponibilità orale, è di circa 500 l/h.

I metaboliti sono inattivi oppure inibiscono l'aromatasi in misura minore in confronto alla sostanza parentale.

L'1% della dose è escreto inalterato nelle urine. Nelle urine e nelle feci sono state eliminate quantità uguali (40%) di exemestane radiomarcato con ¹⁴C entro una settimana.

Popolazioni particolari

Età: non sono state osservate correlazioni significative tra l'esposizione sistemica all'exemestane e l'età dei soggetti.

Insufficienza renale

In pazienti con grave disfunzione renale ($CL_{cr} < 30$ ml/min), l'esposizione sistemica all'exemestane è stata 2 volte maggiore in confronto ai volontari sani.

Sulla base del profilo di sicurezza dell'exemestane non è considerato necessario alcun adattamento posologico.

Insufficienza epatica

In pazienti con disfunzione epatica moderata o grave, l'esposizione all'exemestane è stata 2-3 volte maggiore in confronto ai volontari sani. Sulla base del profilo di sicurezza dell'exemestane non è considerato necessario alcun adattamento posologico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici: i risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nel cane sono stati in genere attribuibili all'attività farmacologica dell'exemestane, ad esempio gli effetti sugli organi riproduttivi e accessori. Altri effetti tossicologici (a carico di fegato, rene o sistema nervoso centrale) sono stati osservati solo in caso di esposizioni considerate sufficientemente in eccesso in confronto all'esposizione massima nell'uomo; questo indica una rilevanza limitata per l'impiego clinico.

Mutagenicità: l'exemestane non è stato genotossico nei batteri (test di Ames), in cellule V79 di criceto cinese, in epatociti di ratto o nel test del micronucleo nel topo. Benché l'exemestane fosse clastogenico nei linfociti *in vitro*, non è stato clastogenico in due studi *in vivo*.

Tossicità riproduttiva: l'exemestane è stato embriotossico nel ratto e nel coniglio a livelli di esposizione sistemica simili a quanto osservato nell'uomo a 25 mg/die. Non vi è stata evidenza di teratogenicità.

Cancerogenicità: in uno studio di cancerogenesi di due anni condotto nel ratto femmina non sono stati osservati tumori correlati al trattamento. Nei ratti maschi lo studio è terminato alla settimana 92 a causa della morte prematura dovuta a nefropatia cronica. In uno studio di cancerogenesi della durata di due anni nel topo, un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche in entrambi i sessi è stato riscontrato alle dosi intermedie ed elevate (150 e 450 mg/kg/die). Questi dati sono considerati correlati all'induzione degli enzimi microsomiali epatici, un effetto osservato nel topo, ma non negli studi clinici. Nei topi maschi è anche stato osservato un aumento dell'incidenza di adenomi tubulari renali a dosi elevate (450 mg/kg/die). Questa alterazione è considerata specifica per specie e sesso e si è manifestata a una dose corrispondente a un'esposizione di 63 volte maggiore all'esposizione osservata con la dose terapeutica nell'uomo. Nessuno degli effetti osservati è considerato clinicamente rilevante per il trattamento delle pazienti con exemestane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

mannitolo, cellulosa microcristallina, crospovidone, sodio amido glicolato (tipo A), ipromellosa E5, polisorbato 80, silice anidra colloidale, magnesio stearato

Rivestimento in zucchero:

Opadry 03B58900 bianco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mese

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

15 [30, 90, 100] compresse in confezioni blister (alluminio-PVDC/PVC-PVDC).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da M6, n° 8, 8A, 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT, Portogallo
Tel.: 351-21-960 84 10 / Fax: 351-21-961 51 02
e-mail: geral@hikma.pt

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO