

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXEMELABA 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

Le compresse rivestite con film di EXEMELABA 25 mg sono di colore bianco, rotonde, lentiformi, di aspetto uniforme e con bordi regolari.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale e con recettori estrogenici positivi dopo iniziale terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni.

Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata, in donne in stato di post-menopausa naturale o indotta, nelle quali la malattia è progredita dopo trattamento con terapia anti-estrogenica. L'efficacia non è stata dimostrata in pazienti con recettori estrogenici negativi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e anziani

La dose raccomandata di EXEMELABA è una compressa da 25 mg da assumere una volta al giorno, dopo i pasti.

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

Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata, il trattamento con EXEMELABA deve proseguire fino a eventuale evidenza di progressione tumorale.

Non sono richiesti aggiustamenti di dosaggio per pazienti con insufficienza epatica o renale (vedere paragrafo 5.2).

Bambini

EXEMELABA non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Donne in pre-menopausa, in stato di gravidanza o che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'exemestane non deve essere somministrato a donne in stato endocrino di pre-menopausa. Pertanto, se ritenuto appropriato da un punto di vista clinico, lo stato di post-menopausa dovrà essere verificato valutando i livelli di LH, di FSH e di estradiolo.

L'exemestane deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale.

L'exemestane è un potente agente che riduce il livello di estrogeni, e, in seguito alla somministrazione, è stata osservata una riduzione della densità minerale ossea ed un aumento della percentuale di fratture (vedere paragrafo 5.1). Durante il trattamento adiuvante con exemestane le donne affette da osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte a valutazione formale della densità minerale ossea mediante densitometria ossea, all'inizio del trattamento. Sebbene non siano disponibili dati sufficienti a mostrare gli effetti di una terapia per il trattamento della riduzione della densità minerale ossea causata dall'exemestane, il trattamento dell'osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio. Le pazienti trattate con EXEMELABA devono essere attentamente monitorate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno mostrato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 (CYP) 3A4 e dalle aldochetoreduktasi (vedere paragrafo 5.2) e non inibisce alcuno dei principali isoenzimi CYP. In uno studio clinico di farmacocinetica, l'inibizione specifica del CYP 3A4 da parte del ketoconazolo, non ha mostrato effetti significativi sulla farmacocinetica dell'exemestane.

In uno studio di interazione con rifampicina, un potente induttore del CYP450, somministrata alla dose di 600 mg/die e una dose singola di 25 mg di exemestane, l'AUC dell'exemestane è stata ridotta del 54% e il C_{max} del 41%. Poiché la rilevanza clinica di tale interazione non è stata valutata, la somministrazione concomitante di farmaci, quali rifampicina, anticonvulsivanti (es. fenitoina e carbamazepina) e preparati a base di erbe contenenti *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni) noti per indurre il CYP3A4, può ridurre l'efficacia dell'exemestane.

L'exemestane deve essere usato con cautela con farmaci che vengono metabolizzati attraverso la via del CYP3A4 e che hanno una finestra terapeutica ristretta. Non è disponibile alcuna esperienza clinica relativa all'uso concomitante di exemestane con altri farmaci antitumorali.

L'exemestane non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti estrogeni poiché questi annullerebbero la sua azione farmacologica.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su donne in stato di gravidanza esposte all'exemestane. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). EXEMELABA è pertanto controindicato nelle donne in stato di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'exemestane sia escreto nel latte umano. EXEMELABA non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Donne in perimenopausa o potenzialmente fertili

Il medico deve discutere la necessità di utilizzare un metodo di contraccezione adeguato con le donne potenzialmente fertili, comprese le donne in perimenopausa o entrate da poco in menopausa, fino a quando il loro stato postmenopausale non sia stato del tutto stabilito (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

In seguito all'uso del farmaco sono stati riferiti casi di torpore, sonnolenza, astenia e capogiri. Le pazienti devono essere informate che se insorgono tali effetti, possono essere compromesse le loro capacità fisiche e/o mentali necessarie per l'utilizzo di macchinari o la guida di autoveicoli.

4.8 Effetti indesiderati

L'exemestane è risultato generalmente ben tollerato in tutti gli studi clinici condotti con exemestane alla dose standard di 25mg/die e gli effetti indesiderati generalmente sono stati di gravità da lieve a moderata.

L'incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,4% nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale sottoposte a trattamento adiuvante con exemestane dopo terapia adiuvante iniziale con tamoxifene. Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza sono state vampate di calore (22%), artralgia (18%) e affaticamento (16%).

L'incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 2,8% in tutta la popolazione di pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state vampate di calore (14%) e nausea (12%).

La maggior parte delle reazioni avverse può essere attribuita alle normali conseguenze farmacologiche della deprivazione estrogenica (per es. le vampate di calore).

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate, suddivise per classificazione organo-sistemica e per frequenza.

Le frequenze sono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune Anoressia

Disturbi psichiatrici:

Molto comune Insonnia

Comune Depressione

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune Cefalea

Comune Capogiri, 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* Rash, alopecia**Patologie ossee e del sistema muscoloscheletrico:***Molto comune* Dolori muscoloscheletrici e delle articolazioni (inclusi: artralgia, e con minore frequenza dolore agli arti, osteoartrite, dolore dorsale, artrite, mialgia e rigidità delle articolazioni)*Comune* Osteoporosi, fratture**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:***Molto comune* Affaticamento*Comune* Dolorabilità, edema periferico*Non comune* Astenia**Patologie del sistema emolinfopoietico**

In pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata raramente sono stati segnalati casi di trombocitopenia e leucopenia. Una diminuzione occasionale del numero dei linfociti è stata osservata in circa il 20% delle pazienti che ricevevano exemestane, in particolare in quelle con linfopenia preesistente; tuttavia, in tali pazienti i valori medi dei linfociti non si sono modificati in un modo significativo nel tempo e non è stato osservato alcun corrispondente aumento delle infezioni virali. Questi effetti non sono stati osservati in pazienti trattate negli studi relativi al carcinoma mammario in fase iniziale.

Patologie epatobiliari

È stato osservato un aumento dei valori di funzionalità epatica inclusi gli enzimi, la bilirubina e la fosfatasi alcalina.

La tabella sottostante mostra la frequenza degli eventi avversi e delle patologie sopra specificati nello studio di carcinoma mammario in fase iniziale (IES), indipendentemente dalla causalità, segnalati nelle pazienti che ricevevano il farmaco in studio e fino a 30 giorni dalla fine della terapia.

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%)
Ginecologici	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Capogiri	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nausea	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporosi	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Emorragie vaginali	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Altro tumore primario	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vomito	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Disturbi visivi	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolismo	16 (0,7%)	42 (1,8%)

Fratture osteoporotiche	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto del miocardio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Nello studio IES, la frequenza di eventi ischemici cardiaci è stata del 4,5% vs 4,2% nelle pazienti trattate rispettivamente con exemestane e con tamoxifene. Non è stata osservata alcuna differenza significativa per singoli eventi cardiovascolari tra cui ipertensione (9,9% vs 8,4%), infarto del miocardio (0,6% vs 0,2%) e insufficienza cardiaca (1,1% vs 0,7%).

Nello studio IES, l'exemestane è stato associato ad una maggiore incidenza di ipercolesterolemia rispetto al tamoxifene (3,7% vs 2,1%).

Nel corso di un altro studio randomizzato, in doppio cieco condotto su donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario in fase iniziale a basso rischio e trattate con exemestane (N=73) o placebo (N=73) per 24 mesi, l'exemestane è stato associato ad una riduzione media dei livelli plasmatici di colesterolo HDL del 7-9%, vs un aumento dell'1% nel gruppo placebo. Nel gruppo trattato con exemestane è stata inoltre osservata una riduzione dell'apolipoproteina A1 pari al 5-6% vs 0-2% nel gruppo placebo. L'effetto sugli altri parametri lipidici esaminati (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, apolipoproteina B e lipoproteina a) è stato molto simile in entrambi i gruppi di trattamento. Non è chiaro il significato clinico di questi risultati.

Nello studio IES, è stata riscontrata una maggiore frequenza di ulcera gastrica nel gruppo trattato con exemestane rispetto al gruppo trattato con tamoxifene (0,7% vs <0,1%). La maggior parte delle pazienti con ulcera gastrica, nel gruppo trattati con exemestane, era in terapia concomitante con agenti antinfiammatori non steroidei e/o aveva una precedente storia clinica.

Effetti indesiderati post-commercializzazione

Patologie epatobiliari: Epatite, epatite colestatica.

Poiché le reazioni avverse vengono segnalate spontaneamente da parte di una popolazione non ben definita, non è sempre possibile fare una stima affidabile della frequenza con la quale si manifestano o stabilire un nesso di causalità con l'esposizione del medicinale.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici sono stati eseguiti con la somministrazione di exemestane fino alla dose di 800 mg come dose singola a volontari sani di sesso femminile e fino alla dose di 600 mg al giorno a donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario in fase avanzata; tali dosaggi sono stati ben tollerati. Non è nota quale sia la dose singola di exemestane che potrebbe causare sintomi potenzialmente letali. Nei ratti e nei cani, la letalità è stata osservata dopo somministrazioni di dosi singole orali equivalenti rispettivamente a 2000 e 4000 volte la dose raccomandata nell'uomo, calcolata sulla base di mg/m². Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. Sono indicate terapie generali di supporto, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali e una attenta osservazione della paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti ormonali e sostanze correlate; inibitori enzimatici. Codice ATC: L02BG06

L'exemestane è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, correlato strutturalmente al substrato naturale androstenedione. Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni vengono prodotti principalmente dalla conversione di androgeni in estrogeni attraverso l'enzima aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica attraverso l'inibizione dell'aromatasi è un trattamento efficace e selettivo per il

carcinoma mammario ormono-dipendente nelle donne in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa, exemestane somministrato per via orale riduce significativamente le concentrazioni sieriche di estrogeni a partire da una dose da 5 mg, raggiungendo la soppressione massima (>90%) con una dose di 10-25 mg. Nelle pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario trattate con la dose giornaliera di 25 mg, l'attività aromatasica corporea è ridotta del 98%.

L'exemestane non possiede alcuna proprietà progestinica o estrogenica. È stata osservata una leggera attività androgenica probabilmente dovuta al 17-idro derivato, soprattutto ad alte dosi. Nel corso di studi condotti con dosi giornaliere multiple, l'exemestane non ha dimostrato effetti rilevabili sulla biosintesi surrenalica del cortisolo o dell'aldosterone, misurata prima o dopo lo stimolo con ACTH, dimostrando così la sua selettività per quanto riguarda gli altri enzimi coinvolti nella sintesi di steroidi.

Pertanto, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi o mineralcorticoidi non è necessaria. Un leggero aumento non dose-dipendente nei livelli sierici di LH e FSH è stato osservato anche a basse dosi: tuttavia, questo effetto è atteso vista la classe farmacologica d'appartenenza ed è probabilmente il risultato di un feedback a livello ipofisario dovuto alla riduzione dei livelli di estrogeni che stimolano la secrezione ipofisaria delle gonadotropine anche nelle donne in post-menopausa.

Trattamento adiuvante primario del tumore mammario in fase iniziale

Nel corso di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 4724 pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario primario con recettori estrogenici positivi o sconosciuti, le pazienti rimaste libere dalla malattia al completamento della terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni sono state randomizzate ad un successivo trattamento di 3-2 anni con exemestane (25 mg/die) o con tamoxifene (20 o 30 mg/die) per completare un ciclo di terapia ormonale complessivo di 5 anni.

Dopo una durata mediana della terapia di circa 30 mesi ed un follow-up mediano di circa 52 mesi, i risultati hanno dimostrato che il trattamento sequenziale con exemestane dopo 2-3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene è stato associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al proseguimento della terapia con tamoxifene. L'analisi effettuata ha dimostrato che nel periodo di studio l'exemestane ha ridotto il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 24% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,76, p=0,00015). L'effetto benefico di exemestane rispetto al tamoxifene relativamente alla sopravvivenza libera da malattia (DFS) è risultato evidente a prescindere dallo stato dei linfonodi o da una precedente chemioterapia.

L'exemestane ha ridotto significativamente il rischio di carcinoma mammario controlaterale (hazard ratio 0,57, p=0,04158).

Nell'intera popolazione dello studio, è stato osservato un trend verso una migliore sopravvivenza globale per exemestane (222 decessi) rispetto al tamoxifene (262 decessi) con un hazard ratio pari a 0,85 (test log-rank: p = 0,07362), che rappresenta una riduzione del 15% del rischio di decesso in favore di exemestane. p = 0,07362). È stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 23% del rischio di decesso (hazard ratio per la sopravvivenza globale pari a 0,77; test Chi quadrato di Wald: p = 0,0069) per exemestane rispetto al tamoxifene quando corretto per i fattori prognostici pre-determinati (ovvero stato ER, stato dei linfonodi, precedente chemioterapia, uso di TOS e di bifosfonati).

I risultati principali di efficacia in tutte le pazienti (popolazione "intention to treat") e nelle pazienti con recettori estrogenici positivi sono riassunti nella tabella sottostante:

Endpoint Popolazione	Exemestane Eventi/N (%)	Tamoxifene Eventi/N (%)	Hazard Ratio (IC 95%)	valore di p*
Sopravvivenza libera da malattia^a				
Tutte le pazienti	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Pazienti ER+	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030

Carcinoma mammario controlaterale

Tutte le pazienti	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Pazienti ER+	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048

Sopravvivenza libera da carcinoma mammario^b

Tutte le pazienti	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Pazienti ER+	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038

Sopravvivenza libera da metastasi a distanza^c

Tutte le pazienti	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Pazienti ER+	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123

Sopravvivenza globale^d

Tutte le pazienti.	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Pazienti ER+	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Test log-rank; pazienti ER+ = pazienti con recettori estrogenici positivi;

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

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

^c La sopravvivenza libera da metastasi a distanza è definita come la prima comparsa di metastasi a distanza o di decesso per carcinoma mammario;

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

Nell'ulteriore analisi del sottogruppo di pazienti con recettori estrogenici positivi o sconosciuti, l'hazard ratio non corretto per la sopravvivenza globale è stato 0,83 (test log-rank: $p = 0,04250$), che rappresenta una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del rischio di decesso del 17%.

I risultati di un sottostudio sull'osso hanno dimostrato che nelle donne trattate con exemestane dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene si osserva una moderata riduzione della densità minerale ossea. Nello studio globale l'incidenza di fratture in corso di trattamento valutata nei 30 mesi di trattamento è stata maggiore nelle pazienti trattate con exemestane rispetto a quelle trattate con tamoxifene (4,5% e 3,3% rispettivamente, $p = 0,038$).

I risultati di un sottostudio sull'endometrio indicano che dopo 2 anni di trattamento si è verificata una riduzione mediana dello spessore dell'endometrio del 33% nelle pazienti trattate con exemestane rispetto ad una variazione non rilevabile nelle pazienti trattate con tamoxifene. L'ispessimento endometriale, rilevato all'inizio del trattamento, si è normalizzato (< 5 mm) nel 54% delle pazienti trattate con exemestane.

Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata

In uno studio clinico controllato randomizzato validato da un comitato revisore, si è dimostrato come l'exemestane somministrato alla dose quotidiana di 25 mg, prolungi, in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza, il tempo alla progressione (TTP) e il tempo alla ricaduta (TTF) se comparato al trattamento ormonale standard con megestrolo acetato in pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario in fase avanzata che avevano progredito dopo o durante il trattamento con tamoxifene somministrato come terapia adiuvante o come trattamento di prima linea per la malattia in fase avanzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, l'exemestane viene assorbito rapidamente. La frazione della dose assorbita attraverso il tratto gastrointestinale, è elevata. La biodisponibilità assoluta nell'uomo è sconosciuta, sebbene si presupponga sia limitata da un ampio effetto di primo passaggio. Un effetto simile ha determinato una biodisponibilità assoluta del 5% nei ratti e nei cani. Dopo una dose singola di 25 mg, livelli plasmatici massimi di 18 ng/ml sono stati raggiunti dopo 2 ore. La concomitante assunzione di cibo aumenta la biodisponibilità del 40%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'exemestane, non corretto per la biodisponibilità orale, è di circa 20000 l. La cinetica è lineare e l'emivita terminale di eliminazione è di 24 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 90% ed è indipendente dalla concentrazione. L'exemestane e i suoi metaboliti non si legano agli eritrociti.

Dopo somministrazioni ripetute, non si riscontra accumulo di exemestane secondo modalità inattese.

Metabolismo ed escrezione

L'exemestane è metabolizzato mediante ossidazione del gruppo metilenico in posizione 6 ad opera dell'isoenzima CYP3A4 e/o riduzione del gruppo 17-cheto ad opera dell'aldochetoreduktasi seguita dalla coniugazione. La clearance dell'exemestane, non aggiustata per la biodisponibilità orale, è di circa 500 l/ora. I metaboliti sono inattivi o meno attivi del farmaco progenitore nell'inibire l'aromatasi.

La quantità di farmaco immodificato escreto con le urine è l'1% della dose. Nelle feci e nelle urine, quantitativi uguali (40%) di exemestane C₁₄-marcato sono stati eliminati entro una settimana.

Popolazioni di pazienti speciali

Età

Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra l'esposizione sistemica dell'exemestane e l'età dei soggetti.

Insufficienza renale

In pazienti con grave compromissione renale ($CL_{cr} < 30$ ml/min), l'esposizione sistemica all'exemestane è stata di 2 volte superiore a quella riscontrata nei volontari sani.

In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessaria alcuna correzione della dose.

Insufficienza epatica

In pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, l'esposizione dell'exemestane è 2-3 volte più elevata rispetto a quella riscontrata nei volontari sani. In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessaria alcuna correzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi tossicologici

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti e nei cani, quali gli effetti sugli organi della riproduzione ed annessi, erano in genere attribuibili all'attività farmacologica di exemestane. Altri effetti tossicologici (su fegato, rene o sistema nervoso centrale) sono stati osservati solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Mutagenicità

L'exemestane non è risultato genotossico nei batteri (test di Ames), nelle cellule V79 di criceti cinesi, negli epatociti dei ratti e nel test del micronucleo del topo. Nonostante *in vitro* l'exemestane sia risultato clastogenico nei linfociti, esso non è risultato clastogenico in due studi *in vivo*.

Tossicologia riproduttiva

L'exemestane è risultato embriotossico nei ratti e nei conigli a livelli di esposizione sistemica simili a quelli ottenuti nell'uomo alla dose di 25 mg/die. Non c'è stata evidenza di teratogenicità.

Cancerogenicità

In uno studio di carcinogenicità a due anni nei ratti femmina, non sono stati osservati tumori correlati al trattamento. Nei ratti maschi lo studio si è concluso dopo 92 settimane, a causa della morte prematura degli stessi per nefropatia cronica. In uno studio di cancerogenesi a due anni nei topi, è stato osservato un aumento dell'incidenza di tumori epatici in entrambi i sessi a dosi intermedie ed elevate (150 e 450 mg/kg/die). Tale risultato è considerato correlato alla induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto osservato nei topi ma non negli studi clinici. È stato inoltre notato un aumento dell'incidenza degli adenomi del tubulo renale nei topi maschi a dosi elevate (450 mg/kg/die). Questo cambiamento è considerato specie- e sesso-specifico e si è verificato a una dose che rappresenta una esposizione al farmaco 63 volte maggiore della dose terapeutica nell'uomo. Nessuno degli effetti osservati è considerato clinicamente correlato al trattamento con exemestane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone K30
Amido di mais (sbiancato)
Amido pregelatinizzato (parzialmente)
Sodio amido glicolato di tipo A
Cellulosa microcristallina di tipo 101
Talco
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Polisorbato 80

Rivestimento con film:

Alcool polivinilico parzialmente idrolizzato
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede specifiche precauzioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC.

Confezioni:

10, 30, 40, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sigillata Ltd, Suite 23 Park Royal House, 23 Park Royal Road, NW107JH Londra, Regno Unito

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

AIC n. 041189010 - " 25 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in blister AL/PVC

AIC n. 041189022 - " 25 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in blister AL/PVC

AIC n. 041189034 - " 25 mg compresse rivestite con film " 40 compresse in blister AL/PVC

AIC n. 041189046 - " 25 mg compresse rivestite con film " 60 compresse in blister AL/PVC

AIC n. 041189059 - " 25 mg compresse rivestite con film " 90 compresse in blister AL/PVC

AIC n. 041189061 - " 25 mg compresse rivestite con film " 100 compresse in blister AL/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO