

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

NIBESTAN 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.

Compressa biconvessa, di forma rotonda e colore da bianco a biancastro, con impresso "25" su un lato e nulla sull'altro.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

NIBESTAN è indicato nel 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.

NIBESTAN è indicato nel 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 nelle pazienti con recettori estrogenici negativi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti adulte e anziane

La dose raccomandata di NIBESTAN è di una compressa rivestita con film (25 mg) da assumere per via orale una volta al giorno, dopo un pasto.

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

In pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata, il trattamento con NIBESTAN deve proseguire fino a quando è evidente la progressione del tumore.

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

Bambini e adolescenti

L'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

NIBESTAN è controindicato:

- nelle donne in pre-menopausa
- nelle donne in gravidanza o durante l'allattamento
- nelle pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

NIBESTAN non deve essere somministrato alle 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 dosando i livelli di LH, FSH e di estradiolo.

NIBESTAN deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale.

NIBESTAN è un potente agente che riduce il livello di estrogeni. Una riduzione della densità minerale ossea e una maggiore incidenza di fratture sono stati osservati dopo la somministrazione (vedere paragrafo 5.1). Durante il trattamento adiuvante con NIBESTAN, le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte ad un controllo della densità minerale ossea valutata con 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 da exemestane, il trattamento dell'osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio. Le pazienti trattate con NIBESTAN devono essere attentamente monitorate.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi condotti *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 la 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 di NIBESTAN.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su donne in stato di gravidanza esposte a exemestane. Studi sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto, NIBESTAN è controindicato in gravidanza.

Allattamento

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

Donne in peri-menopausa o in età fertile

Il medico dovrà discutere la necessità di adeguati metodi contraccettivi con donne in età fertile, comprese donne in peri-menopausa o donne che sono recentemente entrate nella fase successiva alla menopausa fino a che non sia completamente stabilito il loro stato di post menopausa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

A seguito dell'uso del farmaco, sono stati segnalati casi di sonnolenza, astenia e capogiri. I pazienti devono essere informati che se insorgono tali effetti, le loro capacità fisiche e/o mentali necessarie per la guida di autoveicoli o l'impiego di macchinari possono essere compromesse.

Effetti indesiderati

Exemestane è stato generalmente ben tollerato in tutti gli studi clinici condotti con exemestane somministrato a una dose standard di 25 mg/die e gli effetti indesiderati sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata.

L'incidenza di interruzioni 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 con tamoxifene. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state vampate di calore (22%), artralgia (18%) e stanchezza (16%).

L'incidenza di interruzioni a causa di eventi avversi nella popolazione totale di pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata è stato 2.8%. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state vampate di calore (14%) e nausea (12%).

La maggior parte delle reazioni avverse possono essere attribuite alle normali conseguenze farmacologiche da deprivazione estrogenica (p. es. vampate di calore).

Le reazioni avverse sotto elencate sono suddivise per classe sistemica organica e frequenza.

La frequenza è così definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $\leq 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10,000$), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune	Leucopenia ^(**)
Raro	Trombocitopenia ^(**)
Non nota	Riduzione della conta linfocitaria ^(**)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune	Anoressia
--------	-----------

Disturbi psichiatrici:

Molto comune	Insomnia
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 epatobiliari

Non comune	Epatite ^(†) , epatite colestatica ^(†) , aumento degli enzimi epatici ^(†) , aumento della bilirubina ematica ^(†) , aumento della fosfatasi alcaline ematiche
------------	---

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
 Comune Osteoporosi, fratture

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune Affaticamento
 Comune Dolore, edema periferico
 Non comune Astenia

(*) Include: atralgia, e con minore frequenza dolore agli arti, osteoartrite, dolore dorsale, artrite, mialgia e rigidità delle articolazioni

(**) Raramente sono state riportate trombocitopenia e leucopenia in pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata. Un'occasionale riduzione dei linfociti è stata osservata in circa il 20% dei pazienti che ricevevano exemestane, soprattutto in pazienti con linfocitopenia preesistente; tuttavia il valore medio dei linfociti in questi pazienti non si era modificato in modo significativo nel tempo e non è stato osservato nessun aumento corrispondente di infezioni virali. Questi effetti non sono stati osservati in pazienti trattati in studi di carcinoma mammario in fase precoce.

(†) Frequenza calcolata secondo la legge di 3/X.

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 maniera significativa 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

E' stato osservato un aumento dei parametri dei test di funzionalità epatica, compresi 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%)
Stanchezza	367 (16.3%)	344 (15.1%)
Mal di testa	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 cardiopatia ischemica nei gruppi di trattamento con exemestane e tamoxifene è stato di 4.5% e 4.2%, rispettivamente. Non è stata notata alcuna differenza significativa per qualsiasi evento cardiovascolare, quali ipertensione (9.9% contro 8.4%), infarto del miocardio (0.6% contro 0.2%) e insufficienza cardiaca (1.1% contro 0.7%).

Nello studio IES, l'exemestane è stato associato ad una maggiore incidenza di ipercolesterolemia, rispetto al trattamento con tamoxifene (3.7% contro 2.1%).

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

Nello studio IES, è stata osservata più frequentemente ulcera gastrica nel gruppo dell'exemestane, rispetto al gruppo di tamoxifene (0.7% contro <0.1%). La maggioranza delle pazienti con ulcera gastrica trattate con exemestane hanno ricevuto una terapia concomitante con agenti antinfiammatori non steroidei e/o avevano una storia antecedente.

Reazioni avverse dall'esperienza post-marketing

Patologie epatobiliari: Epatite, epatite colestatica

Poiché questi eventi sono segnalati su base volontaria da una popolazione di dimensione incerta, non è sempre possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire una relazione di causalità con l'esposizione al farmaco.

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 che mettono in pericolo la vita della paziente. 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 alcun antidoto specifico al sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. Sono indicate terapie generali di supporto, compreso il monitoraggio frequente dei segni vitali e la stretta osservazione della paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antagonisti di ormone e agenti connessi, inibitori di enzimi

ATC: L02BG06

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 di 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%.

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, 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: tale effetto è tuttavia atteso per 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 del carcinoma mammario in fase iniziale

Nel corso di un 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 libere dalla malattia a seguito di una terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni sono state randomizzate in un successivo trattamento di 3-2 anni con exemestane (25 mg/die) o tamoxifene (20 o 30 mg/die) per completare un ciclo di terapia ormonale complessivo di 5 anni.

Dopo una durata media 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 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 dal coinvolgimento linfonodale o da una precedente chemioterapia.

Inoltre, exemestane ha ridotto significativamente il rischio di carcinoma mammario controlaterale (hazard ratio 0.57, $p=0.04158$).

Nella popolazione totale dello studio, è stata osservata una tendenza a migliorare la sopravvivenza globale con exemestane (222 decessi) rispetto al tamoxifene (262 decessi), con un hazard ratio 0.85 (log-rank test: $p=0.07362$), rappresentando una riduzione del 15% di rischio di decesso a favore di exemestane. Una riduzione del 23% di rischio di decesso statisticamente significativa (hazard ratio per la sopravvivenza globale 0.77; Wald test del chi quadro: $p=0.0069$) è stata osservata con exemestane rispetto al tamoxifene con correzione per fattori prognostici predeterminati (cioè stato ER, stadio nodale, ulteriore chemioterapia, uso di HRT e di bifosfonati).

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

Endpoint Popolazione	Exemestane Eventi /N (%)	Tamoxifene Eventi /N (%)	Hazard Ratio (95% CI)	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'analisi supplementare di un sottogruppo di pazienti con recettori estrogenici positivi o sconosciuti, il hazard ratio non corretto per la sopravvivenza globale è stato 0.83 (log-rank test: p = 0.04250), rappresentando una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del 17% di rischio di decesso.

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 complessivo, a 30 mesi di trattamento, l'incidenza di fratture è stata maggiore nelle pazienti trattate con exemestane rispetto al 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 e alcuna alterazione significativa 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 di carcinoma mammario in fase avanzata

In uno studio controllato randomizzato validato da un comitato revisore, si è dimostrato come exemestane somministrato alla dose quotidiana di 25 mg, prolungata, in maniera statisticamente significativa, la sopravvivenza, il Tempo alla Progressione (TTP), 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:

A seguito della somministrazione orale di exemestane compresse, l'exemestane viene assorbito rapidamente. La frazione della dose assorbita attraverso il tratto gastrointestinale è elevata. La biodisponibilità assoluta nell'uomo è sconosciuta, nonostante venga limitata da un ampio effetto di primo passaggio epatico. 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 dosi ripetute, non si riscontra accumulo di exemestane in modo inaspettato.

Metabolismo ed escrezione

L'exemestane è metabolizzato mediante ossidazione del gruppo metilenico in posizione 6 ad opera dell'isoenzima CYP 3A4 e/o riduzione del gruppo 17-cheto ad opera dell'aldochetoreductasi seguita dalla coniugazione. La clearance dell'exemestane, non corretta 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 ¹⁴C-marcato venivano eliminati entro una settimana.

Particolari popolazioni di pazienti

Età: Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra l'esposizione sistemica di 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 2 volte superiore a quella riscontrata nei volontari sani.

In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

Insufficienza epatica:

In pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, l'esposizione all'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 necessario alcun aggiustamento 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 stato genotossico nei batteri (test di Ames), nelle cellule V79 di criceti cinesi, negli epatociti dei ratti e nel test nel micronucleus nel topo. Nonostante *in vitro* l'exemestane sia clastogenico nei linfociti, esso non è stato clastogenico in due studi *in vivo*.

Tossicologia sulla riproduzione: 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 cancerogenesi 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 neoplasmi 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. E' 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 presentato con 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:

Mannitolo (E421)
Copovidone
Crospovidone
Cellulosa Microcristallina silicizzata
Sodio Amido Glicolato (Tipo A)
Magnesio Stearato (E470b)

Film di rivestimento:

Ipromellosa(E464)
Macrogol 400
Titanio Diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC-PVdC/Alluminio da:

10, 14, 20, 30, 60, 90 e 100 (Blister da 10 o 14) compresse rivestite con film.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARMA GROUP S.R.L.

VIA STRAMPELLI, 18
63074 SAN BENEDETTO DEL TRONTO (AP)

Concessionario per la vendita
SOPHOS BIOTECH S.r.l.
Via Latina, 20
00179 Roma

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

AIC .041190012 – “25 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC .041190024– “25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC .041190036 – “25 mg compresse rivestite con film” 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC .041190048 – “25 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC .041190051 – “25 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC .041190063 – “25 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL
AIC .041190075 – “25 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
20.01.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO