

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Memelin 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține exemestan 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, în formă de cupă, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu “25” pe una dintre fețe și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Memelin este indicat în tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar invaziv în stadiu incipient, cu receptori estrogenici prezenți, la femei în postmenopauză, după 2-3 ani de tratament adjuvant inițial cu tamoxifen.

Memelin este indicat în tratamentul neoplasmului mamar avansat, la femeile în postmenopauză fiziologică sau indusă, la care afecțiunea a progresat ca urmare a tratamentului antiestrogenic. Eficacitatea nu a fost demonstrată la pacientele cu receptori estrogenici absenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Paciente adulte și vârstnice

Doza recomandată este un comprimat filmat de Memelin (25 mg) administrat oral o dată pe zi, după masă.

La pacientele cu neoplasm mamar incipient, tratamentul cu exemestan trebuie să continue până la completarea a 5 ani de tratament hormonal secvențial combinat adjuvant (tamoxifen urmat de exemestan), sau mai devreme dacă apare recidiva tumorii.

La pacientele cu neoplasm mamar avansat, tratamentul cu exemestan trebuie continuat până când progresia tumorii este diagnosticată.

Insuficiență hepatică și renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

Memelin este contraindicat:

- la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți menționați la pct 6.1
- la femeile aflate în premenopauză.
- la gravide sau femeile care alăptează.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Exemestanul nu trebuie administrat la femeile aflate în premenopauză. De aceea, atunci când este necesar din punct de vedere clinic, statusul de postmenopauză trebuie confirmat prin evaluarea concentrațiilor plasmatice de LH, FSH și estradiol.

Exemestanul trebuie utilizat cu prudență la paciențele cu insuficiență renală sau hepatică.

Exemestanul este un medicament care scade puternic concentrația de estrogeni; a fost observată scăderea densității minerale osoase și creșterea incidenței fracturilor ca urmare a administrării de exemestan (vezi pct. 5.1). La începutul tratamentului adjuvant cu Memelin, femeile cu osteoporoză sau cu risc de osteoporoză ar trebui să aibă un tratament de bază de evaluare a sănătății minerale osoase, pe baza ghidurilor clinice curente. Paciențele cu boala avansată ar trebui să aibă densitatea minerală osoasă (DMO) evaluată pe o bază de la caz la caz. Deși nu sunt disponibile date adecvate care să demonstreze efectele tratamentului scăderii densității minerale osoase ca urmare a tratamentului cu exemestan paciențele tratate cu exemestan trebuie monitorizate atent, și tratamentul sau profilaxia osteoporozei trebuie inițiat la paciențele cu factori de risc.

Evaluarea de rutină a nivelurilor de 25 hidroxi vitamina D înainte de începerea tratamentului cu inhibitor de aromataza ar trebui să fie luată în considerare, din cauza prevalenței înalte a deficitului sever la femeile cu cancer de sân incipient (EBC). Femeile cu deficit de vitamina D ar trebui să primească suplimente cu vitamina D.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au arătat că medicamentul este metabolizat pe calea izoenzimei CYP 3A4 a citocromului P450 și aldocetoreductazelor (vezi pct. 5.2) și nu inhibă nicio izoenzimă CYP importantă. În cadrul unui studiu clinic farmacocinetic, inhibarea specifică a CYP 3A4 de către ketoconazol nu a determinat efecte semnificative asupra profilului farmacocinetic al exemestanului.

În cadrul unui studiu privind interacțiunile cu rifampicina, un inductor puternic al CYP450, în urma administrării de doze de 600 mg rifampicină pe zi și a unei doze unice de exemestan de 25 mg, ASC a exemestanului a fost scăzut cu 54%, iar C_{max} cu 41%. Deoarece relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost evaluată, administrarea concomitentă de medicamente cum sunt rifampicina, anticonvulsivante (de exemplu fenitoina și carbamazepina) și preparate pe bază de plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare), cunoscuți inductori ai CYP 3A4, poate să scadă eficacitatea exemestanului.

Exemestanul trebuie utilizat cu prudență în asociere cu medicamente care sunt metabolizate prin intermediul CYP 3A4 și au un indice terapeutic îngust. Nu există experiență clinică privind utilizarea concomitentă de exemestan și alte medicamente antineoplazice.

Exemestanul nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente care conțin estrogeni deoarece acestea anulează acțiunea sa farmacologică a exemestanului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la expunerea gravidelor la exemestan. Studiile efectuate la animale au demonstrat efecte toxice asupra reproducerii (vezi pct. 5.3).. Ca urmare, exemestanul este contraindicat la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă exemestanul se excretă în laptele uman. Exemestan nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

Femei aflate în perimenopauză sau la vârsta fertilă

Medicul curant trebuie să discute necesitatea utilizării unor metode contraceptive adecvate la femeile care pot rămâne gravide, incluzând femeile aflate în perimenopauză sau care au intrat recent în postmenopauză, până când statusul lor în ceea ce privește postmenopauza este stabilit complet (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La utilizarea medicamentului au fost raportate moleșeală, somnolență, astenie și amețeli. Pacientele trebuie atenționate că, dacă apar aceste reacții adverse, capacitatea fizică și/sau intelectuală de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Exemestanul a fost, în general, bine tolerat în toate studiile clinice efectuate cu exemestan în doză standard de 25 mg/zi, iar reacțiile adverse au fost, în general, ușoare până la moderate.

Procentul retragerilor din studiu ca urmare a evenimentelor adverse a fost de 7,4% la pacientele cu neoplasm mamar incipient cărora li s-a administrat tratament adjuvant cu exemestan după un tratament adjuvant inițial cu tamoxifen. Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost bufeurile (22%), artralgia (18%) și fatigabilitatea (16%).

Procentul retragerilor din studiu ca urmare a evenimentelor adverse a fost de 2,8% dintre pacientele cu neoplasm mamar avansat. Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost bufeurile (14%) și greața (12%).

Majoritatea reacțiilor adverse pot fi atribuite efectelor farmacologice normale ale privării de estrogeni (de exemplu bufeurile).

Reacțiile adverse raportate din studiile clinice sau după punerea pe piață a medicamentului sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) foarte rare ($< 1/10,000$), cu frecvență necunoscută

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente	Leucopenia (**)
Rare	Trombocitopenia(**)
Cu frecvență necunoscută	Scăderea numărului de limfocite (**)

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente	Hipersensitivitate
---------------------	--------------------

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente Anorexia

Tulburări psihice

Foarte frecvente Insomnie
Frecvente Depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente Cefalee
Frecvente Amețeli, sindrom de tunel carpian
Mai puțin frecvente Somnolență

Tulburări vasculare

Foarte frecvente Bufeuri

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente Greață
Frecvente Dureri abdominale, vărsături, constipație, dispepsie, diaree

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente Hepatită (†), hepatită colestatică (†), creșterea enzimelor hepatice (†), creșterea bilirubinei serice (†), creșterea fosfatazei alcaline serice (†)

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente Transpirații accentuate
Frecvente Erupție cutanată tranzitorie, alopecie
Mai puțin frecvente pustuloză exantematoasă generalizată acută (†)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente Dureri articulare și musculo-scheletale(*)
Frecvente Osteoporoză, fracturi

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente Fatigabilitate
Frecvente Dureri, edeme periferice
Mai puțin frecvente Astenie

(*) Include: artralgie și, mai puțin frecvent, dureri la nivelul extremităților, osteoartrită, dorsalgii, artrită, mialgie și redoare articulară.

(**)La pacientele cu neoplasm mamar avansat, trombocitopenia și leucopenia au fost rar raportate. La aproximativ 20% dintre pacientele tratate cu exemestan, în special la pacientele cu limfopenie preexistentă, a fost raportată scăderea ocazională a numărului de limfocite; totuși, valorile medii ale numărului de limfocite la aceste paciente nu s-au modificat semnificativ în timp și nu a fost observată creșterea corespunzătoare a incidenței infecțiilor virale. Aceste efecte nu au fost observate în cadrul studiilor efectuate la paciente cu neoplasm mamar incipient.

(†) Frecvența calculată prin regula de 3 simplă

Tabelul de mai jos prezintă frecvența evenimentelor adverse prespecificate și afecțiunilor care au apărut în cadrul studiului efectuat la femei cu neoplasm mamar incipient (studiul IES), indiferent de relația de cauzalitate, raportate la pacientele cărora li s-a administrat medicația din studiu și timp de până la 30 de zile de la întreruperea medicației din studiu.

Evenimente adverse și afecțiuni	Exemestan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Bufeuri	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Fatigabilitate	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Cefalee	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insomnie	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Transpirații excesive	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginecologice	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Amețeli	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Greață	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporoză	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Hemoragii vaginale	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Alte neoplasme primare	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vărsături	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Tulburări vizuale	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolism	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fracturi osteoporotice	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarct miocardic	13 (0,6%)	4 (0,2%)

În cadrul studiului IES, frecvența evenimentelor cardiace ischemice în brațele de tratament cu exemestan și tamoxifen a fost de 4,5% față de 4,2%. Nu au fost observate diferențe semnificative pentru niciun eveniment cardiovascular individual incluzând hipertensiune arterială (9,9% față de 8,4%), infarct miocardic (0,6% față de 0,2%) și insuficiență cardiacă (1,1% față de 0,7%).

În cadrul studiului IES, exemestanul a fost asociat cu o incidență mai mare a hipercolesterolemiei comparativ cu tamoxifenul (3,7% față de 2,1%).

Într-un studiu separat, dublu orb, randomizat, efectuat la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar incipient cu risc scăzut, tratate cu exemestan (N=73) sau cărora li se administrează placebo (N=73) timp de 24 de luni, exemestanul a fost asociat cu o scădere medie de aproximativ 7-9% a concentrației plasmatică de HDL-colesterol, comparativ cu o creștere de 1% în cazul placebo. A fost raportată, de asemenea, scăderea cu 5-6% a apolipoproteinei A1 în grupul de tratament cu exemestan comparativ cu 0-2% pentru grupul placebo. Efectul asupra celorlalte fracțiuni lipidice analizate (colesterol total, LDL

colesterol, trigliceride, apolipoproteina B și lipoproteina A) a fost foarte asemănător în cele două grupuri de tratament. Semnificația clinică a acestor rezultate nu este clară.

În cadrul studiului IES, ulcerul gastric a fost observat cu o frecvență mai mare în grupul tratat cu exemestan comparativ cu tamoxifen (0,7% față de <0,1%). Majoritatea pacienților cu ulcer gastric tratați cu exemestan au fost tratați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și/sau au prezentat în antecedente ulcer gastric.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478-RO
Tel.: +4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Studiile clinice au fost efectuate cu doze unice de până la 800 mg exemestan la voluntari sănătoși de sex feminin și doze de până la 600 mg pe zi la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu este cunoscută doza unică de exemestan care poate determina apariția de simptome care să pună viața în pericol. La șobolani și câini, letalitatea a fost observată după o doză orală unică echivalentă cu de 2000 respectiv de 4000 de ori doza recomandată la om exprimată în mg/m². Nu există un antidot specific în caz de supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic. Se recomandă măsuri suportive generale, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, inhibitori enzimatici, Codul ATC: L02BG06.

Mecanism de acțiune

Exemestanul este un inhibitor steroidian ireversibil al aromatazei, înrudit structural cu substratul natural, androstendiona. La femeile în postmenopauză, estrogenii sunt produși în principal în țesuturile periferice prin conversia androgenilor în estrogeni sub acțiunea aromatazei. Privarea de estrogeni prin inhibarea aromatazei reprezintă un tratament eficient și selectiv al neoplasmului mamar hormonodependent la femeile în postmenopauză. La femeile în postmenopauză, exemestanul administrat oral a scăzut semnificativ concentrațiile plasmatice de estrogen începând de la o doză de 5 mg, cu o supresie maximă (>90%) la o doză de 10-25 mg. La pacientele cu neoplasm mamar aflate în postmenopauză, tratate cu o doză zilnică de 25 mg, efectul aromatazei la nivelul întregului organism a fost redus cu 98%.

Exemestanul nu prezintă activitate progestogenică sau estrogenică. În special la doze mari a fost observată o activitate androgenică slabă, datorată probabil 17-hidro derivatului. În cadrul studiilor clinice efectuate cu doze repetate zilnice, exemestanul nu a prezentat efecte decelabile asupra biosintezei de cortizol sau aldosteron a glandelor suprarenale, măsurată înainte sau după testul de provocare cu ACTH, demonstrând astfel selectivitatea sa față de alte enzime implicate în sinteza hormonilor steroizi.

Ca urmare, nu sunt necesare terapii de substituție cu glucocorticoizi sau mineralocorticoizi. A fost observată o creștere ușoară, independentă de doză, a concentrațiilor serice de LH și FSH chiar și la doze mici: acest efect este, totuși, previzibil pentru această clasă de medicamente și este, probabil, rezultatul feedback-ului la nivel hipofizar ca urmare a scăderii concentrației estrogen care stimulează secreția hipofizară de gonadotropine și la femeile în postmenopauză.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar incipient

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, efectuat la 4724 de paciente aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori estrogenici prezenți sau neoplasm mamar primar, pacientele fără semne de boală după 2 până la 3 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen au fost randomizate pentru a li se administra timp de 3 sau 2 ani exemestan (25 mg pe zi) sau tamoxifen (20 sau 30 mg pe zi), pentru a efectua în total 5 ani de terapie hormonală.

După o durată mediană de tratament de aproximativ 30 de luni și o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 52 de luni, rezultatele au arătat că tratamentul secvențial cu exemestan administrat după 2 până la 3 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen a fost asociat cu ameliorarea clinică și statistic semnificativă a supraviețuirii fără semne de boală (SFSB), comparativ cu continuarea tratamentului cu tamoxifen. Analizele au arătat că în perioada analizată a studiului, exemestanul a scăzut riscul de recurență a neoplasmului mamar cu 24% comparativ cu tamoxifenul (risc relativ 0,76; $p=0,00015$). Efectele benefice ale exemestanului comparative cu tamoxifenul în ceea ce privește SFSB a fost aparent independentă de prezența metastazelor ganglioare sau chimioterapia anterioară.

De asemenea, exemestanul a scăzut semnificativ riscul de apariție a neoplasmului mamar contralateral (risc relativ 0,57, $p=0,04158$).

La toți pacienții incluși în studiu a fost observată o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii generale în cazul exemestan (222 de decese) comparativ cu tamoxifen (262 de decese) cu un risc relativ de 0,85 (testul log-rank: $p = 0,07362$), reprezentând o scădere cu 15% a riscului de deces în favoarea exemestan. O scădere semnificativă cu 23% a riscului de deces (risc relativ pentru supraviețuirea generală 0,77; testul Wald chi pătrat: $p = 0,0069$) a fost observată pentru exemestan comparativ cu tamoxifen atunci când s-a efectuat ajustarea pentru factorii de prognostic prespecificată (adică prezența receptorilor, prezența metastazelor ganglionare, chimioterapie anterioară, utilizarea terapiei de substituție hormonală și a bifosfonaților).

Cele mai importante rezultate privind eficacitatea la toate pacientele (populația în intenția de tratament) și la pacientele cu receptori pentru estrogeni prezenți sunt prezentate sumar în tabelul de mai jos:

Populația-țintă pentru finalizarea studiului	Exemestan Evenimente/N (%)	Tamoxifen Evenimente/N (%)	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p*
Supraviețuire fără semne de boală^a				
Toate pacientele	354 /2352 (15,1%)	453 /2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Paciente RE+	289 /2023 (14,3%)	370 /2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Neoplasm mamar contralateral				
Toate pacientele	20 /2352 (0,9%)	35 /2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Paciente RE+	18 /2023 (0,9%)	33 /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Supraviețuire la paciente cu neoplasm mamar vindecat^b				
Toate pacientele	289 /2352 (12,3%)	373 /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Paciente RE+	232 /2023 (11,5%)	305 /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Supraviețuire fără apariția recurenței la distanță^c				
Toate pacientele	248 /2352 (10,5%)	297 /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Paciente RE+	194 /2023 (9,6%)	242 /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Supraviețuire generală^d				
Toate pacientele	222 /2352 (9,4%)	262 /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Paciente RE+	178 /2023 (8,8%)	211 /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

- * Testul log-rank; paciente RE+ = paciente cu receptori pentru estrogeni prezenți;
- ^a Supraviețuirea fără semne de boală se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a neoplasmului mamar contralateral sau a decesului de orice cauză;
- ^b Supraviețuirea la paciente cu neoplasm mamar vindecat se definește ca prima apariție a recurenței locale sau la distanță, a neoplasmului mamar contralateral sau a decesului din cauza neoplasmului mamar;
- ^c Supraviețuirea fără apariția recurenței la distanță se definește ca prima apariție a recurenței la distanță sau a decesului din cauza neoplasmului mamar;
- ^d Supraviețuirea generală se definește ca deces de orice cauză.

În analizele suplimentare efectuate asupra subgrupului de paciente cu receptori pentru **estrogeni** prezenți sau status necunoscut, riscul relativ neajustat cu privire la supraviețuirea generală a fost 0,83 (testul log-rank: $p = 0,04250$) reprezentând o scădere clinic și statistic semnificativă de 17% a riscului de deces.

Rezultatele unui substudiu privind efectele osoase au demonstrat că femeile tratate cu exemestan după 2 până la 3 ani de tratament cu tamoxifen au prezentat scăderea moderată a densității minerale osoase. În întregul studiu, incidența fracturilor care au apărut în timpul tratamentului, evaluată în cursul celor 30 de luni de tratament a fost mai mare la pacientele tratate cu exemestan comparativ pacientele tratate cu tamoxifen (4,5% și respectiv 3,3%, $p=0,038$).

Rezultatele unui substudiu privind efectele la nivelul endometrului au arătat că, după 2 ani de tratament, s-a înregistrat o reducere mediană cu 33% a grosimii endometrului la pacientele tratate cu exemestan comparativ cu absența unei diferențe notabile la pacientele tratate cu tamoxifen. Îngroșarea endometrului, raportată la începutul studiului, a revenit la valorile normale (< 5 mm) la 54% dintre pacientele tratate cu exemestan.

Tratamentul neoplasmului mamar avansat

În cadrul unui studiu clinic controlat, randomizat, analizat de către experți aleși de sponsor, administrarea de exemestan în doze zilnice de 25 mg a demonstrat prelungirea semnificativ statistică a supraviețuirii, a timpului până la progresie a tumorii (TPT), a timpului până la eșecul tratamentului (TET) în comparație cu tratamentul hormonal standard cu acetat de megestrol la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar avansat care a progresat după sau în cursul tratamentului cu tamoxifen administrat fie ca terapie adjuvantă, fie ca terapie de primă linie pentru neoplasmul avansat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de exemestan comprimate, medicamentul este absorbit rapid. Cantitatea de medicament absorbit la nivelul tractului gastrointestinal după administrarea dozei este mare. Biodisponibilitatea absolută la om nu este cunoscută, deși se anticipează să fie limitată de metabolizarea în cantitate mare la primul pasaj hepatic. Un proces similar a determinat o biodisponibilitate absolută de 5% la șobolan și câine. După administrarea unei doze unice de 25 mg, concentrația plasmatică maximă de 18 ng/ml este atinsă după 2 ore de la administrare. Administrarea concomitentă cu alimente crește biodisponibilitatea cu 40%.

Distribuție

Volumul de distribuție al exemestanului, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală, este de aproximativ 20000 l. Cinetica este lineară iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 24 de ore. Legarea de proteinele plasmatică este de 90% și nu este dependentă de concentrație. Exemestanul și metaboliții săi nu se leagă de hematii. Exemestanul nu se acumulează într-un mod neașteptat, după doze repetate.

Biotransformare și eliminare

Exemestanul este metabolizat prin oxidarea grupării metilen din poziția 6 de către izoenzima CYP 3A4 și/sau reducerea grupării 17-ceto de către aldocetoreductază urmată de conjugare. Clearance-ul exemestanului este de aproximativ 500 l/oră, necorectat în funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală.

Metaboliții sunt inactivi sau inhibarea aromatazei este mai mică decât în cazul medicamentului nemetabolizat.

Cantitatea de medicament excretat nemodificat în urină este mai mică de 1% din doza administrată. În urină și materiile fecale s-au eliminat, în decurs de o săptămână, proporții aproximativ egale (40%) de exemestan marcat radioactiv cu ^{14}C .

Grupe speciale de pacienți

Vârsta

Nu au fost observate corelații semnificative între expunerea sistemică la exemestan și vârsta subiecților.

Insuficiență renală

La paciențele cu insuficiență renală severă ($\text{CL}_{\text{cr}} \leq 30$ ml/min), expunerea sistemică la exemestan a fost de două ori mai mare comparativ cu voluntarele sănătoase.

Datorită profilului de siguranță al exemestanului, nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

La paciențele cu insuficiență hepatică moderată sau severă, expunerea la exemestan a fost de 2-3 ori mai mare comparativ cu voluntarele sănătoase. Datorită profilului de siguranță al exemestanului, nu este necesară ajustarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii toxicologice

Datele obținute din studiile toxicologice cu doze repetate efectuate la șobolan și câine au fost, în general, atribuite activității farmacologice a exemestanului, cum sunt efecte asupra organelor de reproducere și a glandelor anexe. Alte efecte toxice (la nivelul ficatului, rinichiului și sistemului nervos central) au fost observate numai la expuneri considerate ca fiind suficient de mari față de expunerea observată la om, fapt ce indică relevanța scăzută pentru practica clinică.

Mutagenitate

Exemestanul nu a prezentat genotoxicitate în cadrul testelor efectuate pe bacterii (testul Ames), pe celule V79 de hamster chinezesc, pe hepatocite de șobolan sau în cadrul testului micronucleilor la șoarece. Deși exemestanul a determinat *in vitro* efecte clastogene asupra limfocitelor, el nu s-a dovedit clastogen în cadrul a două studii *in vivo*.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Exemestan a determinat efecte toxice asupra embrionilor de șobolan și iepure la valori ale expunerii sistemice similare celor obținute la om la doze de 25 mg/zi. Nu au existat dovezi de teratogenitate.

Carcinogenitate

În cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuat la șobolani femele, nu au fost observate tumori induse de tratament. La șobolani masculi, studiul a fost întrerupt în săptămâna 92, datorită deceselor precoce ca urmare a nefropatiei cronice. În cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuat la șoareci, a fost observată creșterea incidenței neoplasmelor hepatice la ambele sexe, la dozele intermediare și mari de medicament (150 și 450 mg/kg și zi). Aceste modificări sunt considerate ca fiind în relație cu inducția enzimelor microzomale hepatice, efect observat la șoarece, dar nu și în cadrul studiilor clinice. De asemenea, la masculii de șoarece a fost observată creșterea incidenței adenomului tubular renal, la doze mari de medicament (450 mg/kg și zi). Această modificare este considerată ca având specificitate de specie și sex și a apărut la o doză care determină o expunere de 63 de ori mai mare decât expunerea care apare la om consecutiv administrării de doze

terapeutice. Niciunul dintre aceste efecte nu este considerat a fi relevant clinic pentru tratamentul cu exemestan la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Manitol (E 421)

Copovidonă

Crospovidonă

Celuloză microcristalină silicifiată

Amidon glicolat de sodiu (Tip A)

Stearat de magneziu (E 470b)

Film

Hipromeloză (E 464)

Macrogol 400

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Aluminiu:

10, 30, 60, 90, 100 și 120 (blistere a câte 10) comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Stada Hemofarm SRL
Calea Torontalului km.6,
Timișoara, Jud Timiș,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11053/2018/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Iunie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației : Octombrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021