

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AROMASIN 25 mg compresse rivestite.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: exemestane.

Ogni compressa rivestita contiene: exemestane 25 mg.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 30,2 mg di saccarosio e 0,003 mg di metile paraidrossibenzoato (E 218).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Compresse rivestite, biconvesse, di forma rotonda e colore biancastro, contrassegnate 7663 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aromasin è indicato nel trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale (*early breast cancer*, EBC) e con recettori estrogenici positivi, dopo iniziale terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni.

AROMASIN 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

Posologia

Pazienti adulte e anziane

La dose raccomandata di AROMASIN è di 1 compressa da 25 mg da assumere una volta al giorno, preferibilmente dopo un pasto.

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

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

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

Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini non è raccomandato.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Nelle donne in pre-menopausa, in gravidanza o durante l'allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

AROMASIN 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 valutando i livelli di LH, di FSH e di estradiolo.

AROMASIN deve essere usato con cautela in pazienti con funzionalità epatica o renale ridotta.

Le compresse di AROMASIN contengono saccarosio e non devono essere somministrate ai pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrali-isomaltasi.

Le compresse di AROMASIN contengono metil-para-idrossibenzoato e pertanto possono causare reazioni allergiche (probabilmente ritardate).

Aromasin è un potente agente che riduce il livello di estrogeni, e, in seguito alla somministrazione, sono stati osservati una riduzione della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) ed un aumento della percentuale di fratture (vedere paragrafo 5.1). All'inizio del trattamento adiuvante con Aromasin nelle donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi deve essere valutata la condizione minerale delle ossa di inizio trattamento secondo la prassi e le linee guida correnti. Nelle pazienti con malattia avanzata, la densità minerale ossea deve essere valutata caso per caso. Sebbene non siano disponibili dati sufficienti a mostrare gli effetti di una terapia per il trattamento della riduzione della densità minerale ossea causata da Aromasin, le pazienti trattate con Aromasin devono essere attentamente monitorate e il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio.

A causa dell'elevata prevalenza di grave deficit di 25 idrossi vitamina D nelle donne con carcinoma mammario in fase iniziale, si deve prendere in considerazione la valutazione di routine di questo parametro prima dell'inizio del trattamento con un inibitore dell'aromatasi. Alle donne con carenza di vitamina D si deve somministrare un supplemento di vitamina D.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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 CYP3A4 e dalle aldochetoreduzioni (vedere paragrafo 5.2) e non inibisce alcuno dei principali isoenzimi CYP. In uno studio clinico di farmacocinetica, l'inibizione specifica del CYP3A4 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 fu ridotta del 54% e la C_{max} del 41%. Poiché la rilevanza clinica di tale interazione non è stata valutata, la somministrazione concomitante di medicinali 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 AROMASIN.

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

AROMASIN 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 ad AROMASIN. Studi sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Pertanto AROMASIN è controindicato in gravidanza.

Allattamento

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

Donne in perimenopausa o in età fertile

Il medico deve valutare la necessità di una contraccezione efficace alle donne in età fertile comprese le donne in perimenopausa, o che hanno raggiunto la menopausa di recente, almeno finché lo stato di post-menopausa non sia stato completamente stabilito (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

Exemestane ha una moderata influenza sulla capacità di guidare e usare macchinari.

A seguito dell'uso di exemestane, sono stati riportati casi di sonnolenza, torpore, astenia e vertigini. 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 ridotte.

4.8 Effetti indesiderati

Aromasin è stato generalmente ben tollerato in tutti gli studi clinici condotti con Aromasin alla dose standard di 25 mg/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 Aromasin dopo terapia adiuvante iniziale con tamoxifene. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state vampate di calore (22%), artralgia (18%) e stanchezza (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 comuni 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 segnalate dagli studi clinici e successive alla commercializzazione sono sotto elencate secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza.

Le frequenze sono state così definite: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

<i>Molto comune</i>	Leucopenia(**)
<i>Comune</i>	Trombocitopenia(**)
<i>Non nota</i>	Conta linfocitaria diminuita(**)

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune Ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune Anoressia

Disturbi psichiatrici:

Molto comune Depressione, insonnia

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune Cefalea, capogiri

Comune Sindrome del tunnel carpale, parestesia

Raro Sonnolenza

Patologie vascolari:

Molto comune Vampate di calore

Patologie gastrointestinali:

Molto comune Dolori addominali, nausea

Comune Vomito, diarrea, stipsi, dispepsia

Patologie epatobiliari:

Molto comune Enzimi epatici aumentati, bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata

Raro Epatite,^(†) epatite colestatica^(†)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune Aumento della sudorazione

Comune Alopecia, rash, orticaria, prurito

Raro Pustolosi esantematica acuta generalizzata^(†)

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

Molto comune Dolori muscoloscheletrici e delle articolazioni^(*)

Comune Fratture, osteoporosi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune Dolorabilità, stanchezza

Comune Edema periferico, astenia

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

(**) 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 AROMASIN, in particolare in quelle con linfopenia preesistente; tuttavia, in tali pazienti i valori medi dei linfociti non si sono modificati in 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.

^(†)Frequenza calcolata con la regola del 3/X.

La tabella sottostante mostra la frequenza degli eventi avversi e delle patologie sopra specificati nello studio Intergroup Exemestane Study (IES) sul carcinoma mammario in fase iniziale,

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%)
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% nei pazienti trattati 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, exemestane è stato associato ad una maggiore incidenza di ipercolesterolemia rispetto a 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, 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 braccio exemestane rispetto al braccio tamoxifene (0,7% vs <0,1%). La maggior parte dei pazienti nel braccio exemestane con ulcera gastrica era in terapia concomitante con agenti antinfiammatori non steroidei e/o aveva una precedente storia clinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici sono stati eseguiti con la somministrazione di AROMASIN 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 AROMASIN 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 2.000 e 4.000 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

Categoria farmacoterapeutica: inibitore steroideo dell'aromatasi; agente antineoplastico. Codice ATC: L02BG06.

Meccanismo d'azione

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, AROMASIN 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%.

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, AROMASIN 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.

Efficacia e sicurezza clinica

Tattamento del carcinoma mammario in fase iniziale

Nel corso di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco (IES), 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 ad un successivo trattamento di 3-2 anni con Aromasin (25 mg/die) o con tamoxifene (20 o 30 mg/die) per completare un ciclo di terapia ormonale complessivo di 5 anni.

IES - follow-up mediano a 52 mesi

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 Aromasin 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 Aromasin 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 nodal status o da una precedente chemioterapia.

Inoltre, Aromasin 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 a tamoxifene (262 decessi) con un hazard ratio pari a 0,85 (log-rank test: p = 0,07362), che rappresenta una riduzione del 15% del rischio di decesso in favore di exemestane. E' stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 23% del rischio di decesso (hazard ratio per la sopravvivenza globale pari a 0,77; Wald chi square test: p = 0,0069) per exemestane rispetto a tamoxifene quando corretto per i fattori prognostici pre-determinati (ER status, nodal status, precedente chemioterapia, uso di TOS e di bifosfonati).

Risultati principali di efficacia a 52 mesi in tutte le pazienti (popolazione "intention to treat") e nelle pazienti con recettori estrogenici positivi.

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

* Log-rank test; 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 (log-rank test: p=0,04250), che rappresenta una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del rischio di decesso del 17%.

I risultati del sottostudio sull'osso dello IES hanno dimostrato che nelle donne trattate con Aromasin dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene si osserva una moderata riduzione della densità minerale ossea. Nello studio complessivo l'incidenza di fratture in corso di trattamento valutata nei 30 mesi di

trattamento è stata maggiore nelle pazienti trattate con Aromasin rispetto a quelle trattate con tamoxifene (4,5% e 3,3% rispettivamente, $p = 0,038$).

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

IES - follow-up mediano a 87 mesi

Dopo una durata mediana della terapia di circa 30 mesi ed un follow-up mediano di circa 87 mesi, i risultati hanno mostrato che il trattamento sequenziale con exemestane dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene è stato associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al proseguimento della terapia con tamoxifene. I risultati hanno mostrato che, nel periodo di studio osservato, Aromasin ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 16% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,84; $p = 0,002$).

Nel complesso, l'effetto benefico di exemestane rispetto al tamoxifene relativamente alla DFS è risultato evidente indipendentemente dallo stato linfonodale o da una precedente chemioterapia o terapia ormonale. La significatività statistica non è stata mantenuta in alcuni sottogruppi con campioni di piccole dimensioni. Questi hanno mostrato la tendenza a favore di exemestane in pazienti con più di 9 linfonodi positivi, o con precedente chemioterapia CMF. Nei pazienti con stato linfonodale non noto, con un altro tipo di chemioterapia precedente, così come con una condizione non nota/assente relativa alla terapia ormonale precedente, è stata osservata una tendenza non statisticamente significativa a favore di tamoxifene.

Inoltre, l'uso di exemestane ha anche prolungato significativamente la sopravvivenza libera da carcinoma mammario (hazard ratio 0,82, $p = 0,00263$) e la sopravvivenza libera da recidiva a distanza (hazard ratio 0,85, $p = 0,02425$).

Aromasin ha anche ridotto il rischio di carcinoma mammario controlaterale, anche se l'effetto non risultava più statisticamente significativo in questo periodo di studio osservato (hazard ratio 0,74, $p = 0,12983$). Nell'intera popolazione dello studio è stato osservato un trend verso una migliore sopravvivenza globale per exemestane (373 decessi) rispetto a tamoxifene (420 decessi) con un hazard ratio pari a 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), che rappresenta una riduzione dell'11% del rischio di decesso in favore di exemestane. Nell'intera popolazione dello studio, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 18% del rischio di decesso (hazard ratio per la sopravvivenza globale pari a 0,82; Wald chi square test: $p = 0,0082$) per exemestane rispetto a tamoxifene quando corretto per i fattori prognostici predeterminati (come ER status, stato linfonodale, precedente chemioterapia, uso di terapia ormonale sostitutiva e di bifosfonati).

Nell'ulteriore analisi del sottogruppo di pazienti con recettori estrogenici positivi o non noti, l'hazard ratio per la sopravvivenza globale non aggiustato era pari a 0,86 (log rank test: $p = 0,04262$), che rappresenta una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del 14% del rischio di decesso.

I risultati di un sottostudio sull'osso, indicano che il trattamento con exemestane per 2-3 anni dopo 3-2 anni di trattamento con tamoxifene aumentava la perdita di massa ossea durante il trattamento (variazione % media della densità minerale ossea (BMD) dal basale a 36 mesi: -3,37 [colonna], -2,96 [anca] per exemestane e -1,29 [colonna vertebrale], -2,02 [anca], per tamoxifene). Tuttavia, entro la conclusione dei 24 mesi del periodo post-trattamento, vi erano differenze minime nel cambiamento della BMD rispetto al valore basale in entrambi i gruppi di trattamento, presentando il braccio con tamoxifene riduzioni finali della BMD leggermente maggiori in tutti i siti (variazione % media rispetto al valore basale per BMD a 24 mesi dopo il trattamento -2,17 [colonna], -3,06 [anca] per exemestane e -3,44 [colonna], -4,15 [anca] per tamoxifene).

Le fratture totali riportate durante il trattamento e durante il follow-up sono state significativamente più numerose nel gruppo con exemestane rispetto a quello con tamoxifene (169 [7,3%] vs 122 [5,2%]; $p=0,004$), ma non sono state notate differenze nel numero di fratture osteoporotiche.

IES - follow-up finale a 119 mesi

Dopo una durata mediana della terapia di circa 30 mesi ed un follow-up mediano di circa 119 mesi, i risultati hanno mostrato che il trattamento sequenziale con exemestane, dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene, è stato associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al proseguimento della terapia con tamoxifene. L'analisi ha mostrato che, nel periodo di studio osservato, exemestane ha ridotto il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 14% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,86; $p = 0,00393$). L'effetto benefico di exemestane rispetto al tamoxifene relativamente alla DFS è risultato evidente indipendentemente dallo stato linfonodale o da una precedente chemioterapia.

Inoltre, l'uso di exemestane ha anche prolungato significativamente la sopravvivenza libera da carcinoma mammario (hazard ratio 0,83, $p < 0,00152$) e la sopravvivenza libera da recidiva a distanza (hazard ratio 0,86, $p = 0,02213$). Exemestane ha anche ridotto il rischio di carcinoma mammario controlaterale, anche se l'effetto non risultava più statisticamente significativo (hazard ratio 0,75, $p = 0,10707$).

Nell'intera popolazione dello studio, la sopravvivenza globale non era statisticamente diversa tra i due gruppi con 467 decessi (19,9%) nel gruppo exemestane e 510 decessi (21,5%) nel gruppo tamoxifene (hazard ratio 0,91, $p = 0,15737$, non corretto per test multipli). Per il sottoinsieme di pazienti con stato non noto o positivo al recettore degli estrogeni, l'hazard ratio di sopravvivenza non corretto è stato pari a 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) nel gruppo exemestane rispetto al gruppo tamoxifene.

Nell'intera popolazione dello studio, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 14% del rischio di decesso (hazard ratio per la sopravvivenza globale pari a 0,86; Wald chi square test: $p = 0,0257$) per exemestane, rispetto a tamoxifene, quando corretto per i fattori prognostici pre-determinati (cioè: ER status, stato linfonodale, precedente chemioterapia, uso di terapia ormonale sostitutiva e di bifosfonati).

È stata osservata un'incidenza minore di altri carcinomi primitivi (non mammari) nei pazienti trattati con exemestane rispetto ai pazienti trattati solo con tamoxifene (9,9% rispetto a 12,4%).

Nello studio principale, che aveva un follow-up mediano in tutti i partecipanti di 119 mesi (0-163,94) e una durata mediana del trattamento con exemestane di 30 mesi (0-40,41), l'incidenza di fratture ossee è stata riportata in 169 (7,3%) pazienti nel gruppo exemestane rispetto a 122 (5,2%) pazienti nel gruppo tamoxifene ($p = 0,004$).

Risultati di efficacia da IES in donne in post-menopausa con carcinoma mammario precoce (popolazione ITT)

	N. di eventi		Hazard Ratio	Valore p
	Exemestane	Tamoxifen	Hazard Ratio	
Treatment median 30 months and follow-up median 34.5 months				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	213	306	0,69 (IC 95%: 0,58-0,82)	0,00003
Sopravvivenza libera da carcinoma mammario ^b	171	262	0,65 (IC 95%: 0,54-0,79)	<0,00001
Carcinoma mammario controlaterale	8	25	0,32 (IC 95%: 0,15-0,72)	0,00340
Sopravvivenza libera da metastasi a distanza ^c	142	204	0,70 (IC 95%: 0,56-0,86)	0,00083
Sopravvivenza globale ^d	116	137	0,86 (IC 95%: 0,67-1,10)	0,22962
Treatment median 30 months and follow-up median 52 months				

Risultati di efficacia da IES in donne in post-menopausa con carcinoma mammario precoce (popolazione ITT)

	N. di eventi		Hazard Ratio	Valore p
	Exemestane	Tamoxifen	Hazard Ratio	
Sopravvivenza libera da malattia ^a	354	453	0,77 (IC 95%: 0,67-0,88)	0,00015
Sopravvivenza libera da carcinoma mammario ^b	289	373	0,76 (IC 95%: 0,65-0,89)	0,00041
Carcinoma mammario controlaterale	20	35	0,57 (IC 95%: 0,33-0,99)	0,04158
Sopravvivenza libera da metastasi a distanza ^c	248	297	0,83 (IC 95%: 0,70-0,98)	0,02621
Sopravvivenza globale ^d	222	262	0,85 (IC 95%: 0,71-1,02)	0,07362
Trattamento mediano a 30 mesi e follow-up mediano a 87 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	552	641	0,84 (IC 95%: 0,75-0,94)	0,002
Sopravvivenza libera da carcinoma mammario ^b	434	513	0,82 (IC 95%: 0,72-0,94)	0,00263
Carcinoma mammario controlaterale	43	58	0,74 (IC 95%: 0,50-1,10)	0,12983
Sopravvivenza libera da metastasi a distanza ^c	353	409	0,85 (IC 95%: 0,74-0,98)	0,02425
Sopravvivenza globale ^d	373	420	0,89 (IC 95%: 0,77-1,02)	0,08972
Trattamento mediano a 30 mesi e follow-up mediano a 119 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	672	761	0,86 (IC 95%: 0,77-0,95)	0,00393
Sopravvivenza libera da carcinoma mammario ^b	517	608	0,83 (IC 95%: 0,74-0,93)	0,00152
Carcinoma mammario controlaterale	57	75	0,75 (IC 95%: 0,53-1,06)	0,10707
Sopravvivenza libera da metastasi a distanza ^c	411	472	0,86 (IC 95%: 0,75-0,98)	0,02213
Sopravvivenza globale ^d	467	510	0,91 (IC 95%: 0,81-1,04)	0,15737

IC= intervallo di confidenza; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = "intention-to-treat".

- 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.
- 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.
- La sopravvivenza libera da metastasi a distanza è definita come la prima comparsa di metastasi a distanza o di decesso per carcinoma mammario.
- La sopravvivenza globale è definita come la comparsa di decesso per qualsiasi causa.

Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata

In uno studio clinico controllato randomizzato validato da un comitato revisore, si è dimostrato come AROMASIN somministrato alla dose quotidiana di 25 mg, prolungi, 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 AROMASIN compresse, 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 aggiustato 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.

Eliminazione

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'aldochetoreductasi 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 immutato escreto con le urine è l'1% della dose. Nelle feci e nelle urine, quantitativi uguali (40%) di exemestane C₁₄-marcato venivano eliminati entro una settimana.

Particolari popolazioni di pazienti

Età

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

Compromissione 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 necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione 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 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.

Carcinogenicità

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. 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 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:

Silice colloidale idrata
Crospovidone
Ipromellosio
Magnesio stearato
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Polisorbato.

Rivestimento:

Ipromellosio
Polivinile alcool
Simeticone
Macrogol
Saccarosio
Magnesio carbonato leggero
Titanio diossido (E171)
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Esteri cetilici della cera
Talco
Cera carnauba.

Inchiostro per impressione:

Alcool etilico
Lacca
Ossidi di ferro (E172)
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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Alluminio-PVDC/PVC-PVDC.

Astucci da 15, 20, 30, 90, 100 e 120 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. - via Isonzo,71-04100 Latina

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

Astuccio da 15 compresse, AIC n. 034678019

Astuccio da 20 compresse, AIC n. 034678021

Astuccio da 30 compresse, AIC n. 034678033

Astuccio da 90 compresse, AIC n. 034678045

Astuccio da 100 compresse, AIC n. 034678058

Astuccio da 120 compresse, AIC n. 034678060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 marzo 2000 / 16 dicembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO