1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exemestane Pfizer 25 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: exemestane

Ogni compressa rivestita contiene 25 mg di exemestane.
Ogni compressa contiene 30,2 mg di saccarosio e 0,003 mg di metil-para-idrossibenzoato (E 218).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita
Compressa rivestita rotonda, biconvessa e di colore biancastro, contrassegnata con "7663" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exemestane Pfizer è indicato nel trattamento adiuvante delle donne in postmenopausa 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.

Exemestane Pfizer è indicato nel trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata, in donne in stato di postmenopausa naturale o indotta, nelle quali la malattia è progredita dopo trattamento con terapia antiestrogenica. 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 Exemestane Pfizer è una 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 Exemestane Pfizer deve proseguire fino a completamento di una terapia ormonale adiuvante combinata sequenziale (tamoxifene seguito da Exemestane Pfizer) di cinque anni, o prima in caso di recidiva del tumore.

In pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata, il trattamento con Exemestane Pfizer deve proseguire fino a quando sia 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso di Exemestane Pfizer compresse è controindicato nelle pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, nelle donne in premenopausa e in quelle in gravidanza o in allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Exemestane Pfizer non deve essere somministrato alle donne in condizioni endocrine 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.

Exemestane Pfizer deve essere usato con cautela in pazienti con funzione epatica o renale ridotta.

Le compresse di Exemestane Pfizer contengono saccarosio e non devono essere somministrate a pazienti affette da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrasi/isomaltasi.

Le compresse di Exemestane Pfizer contengono metil-para-idrossibenzoato che può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Exemestane Pfizer 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) e un aumento della percentuale di fratture (vedere paragrafo 5.1). All'inizio del trattamento adiuvante con Exemestane Pfizer, 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 dimostrare gli effetti della terapia nel trattamento della riduzione della densità minerale ossea causata da Exemestane Pfizer, le pazienti trattate con Exemestane Pfizer 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Prove *in vitro* hanno mostrato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4 e dalle aldochetoriduttasi (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, somministrato 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 Exemestane Pfizer.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono disponibili dati clinici su donne in stato di gravidanza esposte ad Exemestane Pfizer. Studi su animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Pertanto Exemestane Pfizer è controindicato in gravidanza.

Allattamento
Non è noto se l'exemestane venga escreto nel latte umano. Exemestane Pfizer non deve essere somministrato alle donne che allattano.

Donne in perimenopausa o in età fertile
Il medico deve discutere la necessità di un metodo contraccettivo adeguato con le donne che potrebbero avere una gravidanza, incluso le donne in perimenopausa o che sono in menopausa da poco, almeno finché lo stato di postmenopausa non si sia completamente stabilito (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 sonnolenza, torpore, astenia e capogiri. Le pazienti devono essere informate che, se insorgono tali effetti, le loro capacità fisiche e/o mentali necessarie per la guida di veicoli o l'impiego di macchinari possono essere ridotte.

4.8 Effetti indesiderati

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

Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale sottoposte a trattamento adiuvante con Exemestane Pfizer dopo terapia adiuvante iniziale con tamoxifene l'incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,4%. 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 può essere attribuita alle normali conseguenze farmacologiche da deprivazione estrogenica (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 (≥ 1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1.000, <1/100); Raro (≥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:

Molto comune	Leucopenia(**)
Comune	Trombocitopenia(**)
Non nota	Conta linfocitaria diminuita(**)

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune	Ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune	Anoressia

Disturbi psichiatrici:

Molto comune	Depressione, insonnia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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, eruzione cutanea, 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 Exemestane Pfizer, 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%)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Emorragie vaginali	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Altro tumore primario	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vomito	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Disturbi visivi	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolismo	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fratture osteoporotiche	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto del miocardio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

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

Nello studio IES, exemestane è stato associato a 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 a 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 "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici sono stati eseguiti con la somministrazione di Exemestane Pfizer 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 Pfizer 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/m^2. 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Exemestane è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, correlato strutturalmente al substrato naturale androstenedione. Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni sono 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 Pfizer 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 totale è ridotta del 98%.

Exemestane non possiede alcuna proprietà progestinica o estrogenica. È stata osservata una leggera attività androgenica probabilmente dovuta al 17-idroderivato, soprattutto ad alte dosi. Nel corso di studi condotti con dosi giornaliere multiple, Exemestane Pfizer 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 dei 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

Trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase iniziale
In 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 da malattia a seguito di una terapia adiuvante con tamoxifene di 2-3 anni, sono state randomizzate per ricevere un successivo trattamento di durata da 3 a 2 anni con Exemestane Pfizer (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 e un follow-up medio di circa 52 mesi, i risultati hanno dimostrato che il trattamento sequenziale con Exemestane Pfizer dopo 2-3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene è stato associato a 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 osservato, exemestane ha ridotto il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 24% rispetto al tamoxifene (Hazard Ratio 0,76, p = 0,00015). L'effetto benefico di exemestane rispetto al tamoxifene relativamente alla sopravvivenza libera da malattia (DFS) è risultato evidente a prescindere dallo stato nodale o da una precedente chemioterapia.

Inoltre, exemestane ha ridotto significativamente il rischio di carcinoma mammario controlaterale (Hazard Ratio 0,57, p = 0,04158).
Nell'intera popolazione dello studio, è stato osservato un trend verso una migliore sopravvivenza globale per exemestane (222 decessi) rispetto 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 predeterminati (ER status, stato nodale, 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	Exemestane	Tamoxifene	Hazard Ratio	Valore

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione	Eventi /N (%)	Eventi /N (%)	(95% CI)	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 **s**opravvivenza 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 le donne trattate con Exemestane Pfizer dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene hanno presentato 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 exemestane 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 Exemestane Pfizer rispetto a una variazione non rilevabile nelle pazienti trattate con tamoxifene. L'ispessimento endometriale, rilevato all'inizio del trattamento studiato, si è normalizzato (<5 mm) nel 54% delle pazienti trattate con exemestane.

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, Exemestane Pfizer ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 16% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,84; p = 0,002).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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. Nelle 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).
Exemestane Pfizer 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.

Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata
In uno studio clinico controllato, randomizzato, validato da un comitato revisore, si è dimostrato come exemestane, somministrato alla dose quotidiana di 25 mg, prolunghi 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 era 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 in 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 corretta 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 CYP 3A4 e/o riduzione del gruppo 17-cheto ad opera dell'aldochetoreduttasi, seguita da 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 C_{14}-marcato sono stati eliminati entro una settimana.

Particolari popolazioni di pazienti

Età
Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra l'esposizione sistemica di Exemestane Pfizer 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 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 e 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 dei micronuclei del 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 un'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; Ipromellosa; Magnesio stearato; Mannitolo; Cellulosa microcristallina; Sodio amido glicolato (tipo A); Polisorbato.

Rivestimento zuccherino: Ipromellosa; Polivinil alcol; Simeticone; Macrogol; Saccarosio; Magnesio carbonato, leggero; Titanio diossido (E171); Metil-para-idrossibenzoato (E218); Esteri cetilici della cera; Talco; Cera carnauba.

Inchiostro per impressione: Gommalacca; 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

Confezioni da 15, 20, 30, 90, 100 e 120 compresse in blister (Alluminio-PVDC/PVC-PVDC).
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

AIC n. 040848018 - "25 mg compresse rivestite" 15 compresse in blister AL-PVDC/PVC-PVDC
AIC n. 040848020 - "25 mg compresse rivestite" 20 compresse in blister AL-PVDC/PVC-PVDC
AIC n. 040848032 - "25 mg compresse rivestite" 30 compresse in blister AL-PVDC/PVC-PVDC
AIC n. 040848044 - "25 mg compresse rivestite" 90 compresse in blister AL-PVDC/PVC-PVDC
AIC n. 040848057 - "25 mg compresse rivestite" 100 compresse in blister AL-PVDC/PVC-PVDC
AIC n. 040848069 - "25 mg compresse rivestite" 120 compresse in blister AL-PVDC/PVC-PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

23/03/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).