

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXEMESTANE DOC Generici 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di exemestane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa da bianca a biancastra, rotonda, biconvessa, rivestita con film con "25" inciso su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EXEMESTANE DOC Generici è indicato nel trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale e con recettori estrogenici positivi, dopo iniziale terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni.

EXEMESTANE DOC Generici 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 EXEMESTANE DOC Generici è di 1 compressa da 25 mg da assumere una volta al giorno dopo un pasto.

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

Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata, il trattamento con EXEMESTANE DOC Generici deve proseguire fino a quando è evidente la progressione del tumore.

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

Popolazione pediatrica

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

4.3 Controindicazioni

Le compresse EXEMESTANE DOC Generici sono controindicate nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, nelle donne in pre-menopausa e nelle donne incinte o che allattano.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Exemestane 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.

EXEMESTANE DOC Generici deve essere usato con cautela nelle pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale.

EXEMESTANE DOC Generici è un potente agente che riduce il livello di estrogeni, e, in seguito alla somministrazione, è stata osservata una riduzione della densità minerale ossea ed un aumento della percentuale di fratture. All'inizio del trattamento adiuvante con exemestane, le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte ad una valutazione dello stato di salute minerale ossea a supporto del trattamento, in accordo alle attuali linee guida e alla pratica. Le pazienti con patologia in fase avanzata devono essere sottoposte ad un controllo caso per caso della densità minerale ossea (BMD). Sebbene non siano disponibili dati adeguati a mostrare gli effetti di una terapia per il trattamento della riduzione della densità minerale ossea causata da exemestane, le pazienti trattate con EXEMESTANE DOC Generici devono essere attentamente monitorate e il trattamento per la, o la profilassi della, osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio.

Deve essere considerata la valutazione di routine dei livelli di 25-idrossivitamina D prima dell'inizio del trattamento con un inibitore dell'aromatasi, a causa dell'elevata prevalenza di grave carenza nelle donne con tumore al seno precoce (EBC). Le donne con carenza di vitamina D devono ricevere un supplemento di vitamina D.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

In uno studio di interazione con rifampicina, un potente induttore del CYP450, somministrata alla dose di 600 mg/die, e una dose singola di 25 mg di

exemestane, l'AUC dell'exemestane era 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 DOC Generici.

EXEMESTANE DOC Generici 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 DOC Generici con altri farmaci antitumorali. EXEMESTANE DOC Generici non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali contenenti estrogeni poiché questi annullerebbero la sua azione farmacologica.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su donne in stato di gravidanza esposte all'exemestane. Studi sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione. Pertanto EXEMESTANE DOC Generici è controindicato in gravidanza.

Allattamento

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

Donne in stato peri-menopausale o che potrebbero rimanere incinte

Il medico può aver bisogno di discutere la necessità di un adeguato sistema contraccettivo con le donne che possono rimanere incinte, incluse le donne in stato peri-menopausale o che sono recentemente entrate in menopausa, fino a quando il loro stato post-menopausale sia stato completamente definito (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

A seguito dell'uso del farmaco, 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 alterate.

4.8 Effetti indesiderati

L'exemestane è stato generalmente ben tollerato in tutti gli studi clinici condotti con l'exemestane 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 l'exemestane dopo terapia adiuvante iniziale con il tamoxifene.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza 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 riportate derivano da studi clinici e dall'esperienza post-marketing e sono elencate sotto in base alla classificazione organo sistemica e alla frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); molto raro ($<1/10.000$); non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia(**)
Raro: trombocitopenia (**)
Non nota: conta dei linfociti ridotta (**)

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: anoressia

Disturbi psichiatrici

Molto comune: insonnia
Comune: depressione

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea
Comune: capogiro, sindrome del tunnel carpale, parestesia
Non comune: sonnolenza

Patologie vascolari

Molto comune: vampate di calore

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: dolore addominale, vomito, costipazione, dispepsia, diarrea

Patologie epatobiliari

Non comune: epatite^(†), epatite colestatica^(†), aumento degli enzimi epatici^(†), aumento

della bilirubina nel sangue^(†), aumento della fosfatasi alcalina nel sangue^(†)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: aumento della sudorazione

Comune: rash, alopecia, orticaria, prurito

Non comune: pustolosi esantematica acuta generalizzata^(†)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: dolore muscoloscheletrico e alle articolazioni^(*)

Comune: osteoporosi, frattura

Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione

Molto comune: stanchezza

Comune: dolore, edema periferico

Non comune: astenia

(*) Include: artralgia e, meno frequentemente, dolore alle estremità, osteoartrite, male di schiena, artrite, mialgia e rigidità delle articolazioni

(**) Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata sono state raramente riportate trombocitopenia e leucopenia. È stata osservata una occasionale riduzione dei linfociti in circa il 20% delle pazienti che assumevano exemestane, particolarmente nelle pazienti con linfopenia pre-esistente; tuttavia, la media dei valori dei linfociti in queste pazienti non cambiava in maniera significativa nel tempo e non è stato osservato un corrispondente aumento delle infezioni virali. Questi effetti non sono stati osservati nelle pazienti trattate negli studi sul 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 di carcinoma mammario in fase iniziale (IES), indipendentemente dalla causalità, segnalati nelle pazienti che ricevevano il farmaco in studio e fino a 30 giorni dalla fine della terapia.

Eventi avversi e patologie	Exemestane (N = 2249)	Tamoxifene (N = 2279)
Vampate di calore	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Stanchezza	367 (16,3%)	344 (15,1%)
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, è stata riscontrata una maggiore frequenza di ipercolesterolemia rispetto al tamoxifene (3,7% vs <2,1%).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, su donne in post-menopausa con carcinoma mammario in fase iniziale a basso rischio trattate con l'exemestane (N=73) o con placebo (N=73) per 24 mesi, l'exemestane è stato associato ad una riduzione media del colesterolo-HDL plasmatico del 7-9% rispetto ad un aumento dell'1% con il placebo. Si è vista anche una riduzione dell'apolipoproteina A1 del 5-6% nel gruppo exemestane rispetto al 0-2% del placebo. L'effetto sugli altri parametri lipidici valutati (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, apolipoproteina-B e lipoproteina-a) era molto simile nei due gruppi di trattamento. Il significato clinico di questi risultati non è chiaro.

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 delle pazienti nel braccio exemestane con ulcera gastrica era in terapia concomitante con agenti antinfiammatori non steroidei e/o aveva una precedente storia clinica.

Reazioni avverse in base all'esperienza post-marketing

Patologie epatobiliari: epatite, epatite colestatica

Poiché le reazioni sono state riportate volontariamente tramite una popolazione di dimensione non definite, non è sempre stato possibile stimare in maniera affidabile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici sono stati eseguiti con la somministrazione di exemestane fino alla dose di 800 mg come dose singola a volontari sani di sesso femminile e fino alla dose di 600 mg al giorno a donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario in fase avanzata; tali dosaggi sono stati ben tollerati.

Non è nota quale sia la dose singola di exemestane che potrebbe causare sintomi che mettono in pericolo la vita della paziente. Nei ratti e nei cani, la letalità è stata osservata dopo somministrazioni di dosi singole orali equivalenti rispettivamente a 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti ormonali e agenti correlati, inibitori enzimatici.

Codice ATC: L02BG06.

L'exemestane è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, correlato strutturalmente al substrato naturale androstenedione. Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni vengono prodotti principalmente dalla conversione di androgeni in estrogeni attraverso l'enzima aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica attraverso l'inibizione dell'aromatasi è un trattamento efficace e selettivo per il carcinoma mammario ormono-dipendente nelle donne in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa, l'exemestane somministrato per via orale riduce significativamente le concentrazioni sieriche di estrogeni a partire da una dose da 5 mg, raggiungendo la soppressione massima (>90%) con una dose di 10-25 mg.

Nelle pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario trattate con la dose giornaliera di 25 mg, l'attività aromatasica corporea è ridotta del 98%.

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

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

Trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale

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

Dopo una durata media della terapia di circa 30 mesi ed un follow-up mediano di circa 52 mesi, i risultati hanno dimostrato che il trattamento sequenziale con l'exemestane dopo 2-3 anni di terapia adiuvante con il tamoxifene è stato associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al proseguimento della terapia con il tamoxifene. L'analisi effettuata ha dimostrato che nel periodo di studio l'exemestane ha ridotto il rischio di recidiva di carcinoma mammario del 24% rispetto al tamoxifene (Hazard Ratio 0,76, $p=0,00015$).

L'effetto benefico dell'exemestane rispetto al tamoxifene relativamente alla sopravvivenza libera da malattia (DFS) è risultato evidente a prescindere dal coinvolgimento linfonodale o da una precedente chemioterapia.

Inoltre, l'exemestane ha ridotto significativamente il rischio di carcinoma mammario controlaterale (Hazard Ratio 0,57, $p=0,04158$).

Nell'intera popolazione dello studio, è stato osservato un trend verso una migliore sopravvivenza globale per l'exemestane (222 decessi) rispetto al 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 dell'exemestane. È 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 l'exemestane

rispetto al tamoxifene quando corretto per i fattori prognostici predeterminati (ER, linfonodi, precedente chemioterapia, uso di TOS e di bifosfonati). I risultati principali di efficacia in tutte le pazienti (popolazione “intention to treat”) e nelle pazienti con recettori estrogenici positivi sono riassunti nella tabella sottostante:

Endpoint Popolazione	Exemestane Eventi /N (%)	Tamoxifene Eventi /N (%)	Hazard Ratio (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 di un sottostudio sull'osso hanno dimostrato che nelle donne trattate con l'exemestane dopo 2-3 anni di terapia con il tamoxifene si osserva un 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 l'exemestane rispetto a quelle trattate con il tamoxifene (4,5% e 3,3% rispettivamente, $p=0,038$).

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

Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

Distribuzione:

Il volume di distribuzione dell'exemestane, non corretto per la biodisponibilità orale, è di circa 20000 L. La cinetica è lineare e l'emivita terminale di

eliminazione è di 24 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 90% ed è indipendente dalla concentrazione. L'exemestane e i suoi metaboliti non si legano agli eritrociti.

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

Metabolismo ed escrezione:

L'exemestane è metabolizzato mediante ossidazione del gruppo metilenico in posizione 6 ad opera dell'isoenzima CYP3A4 e/o riduzione del gruppo 17-cheto ad opera dell'aldochetoreduktasi seguita dalla coniugazione. La clearance dell'exemestane, non 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 C14-marcato venivano eliminati entro una settimana.

Particolari popolazioni di pazienti

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

Insufficienza renale:

Nelle pazienti con grave compromissione renale (CLcr < 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 di dosaggio.

Insufficienza epatica:

Nelle 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 di dosaggio.

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

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 neoplasmi epatici in entrambi i sessi a dosi intermedie ed elevate (150 e 450 mg/kg/die). Tale risultato è considerato correlato alla induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto osservato nei topi ma non negli studi clinici. È stato inoltre notato un aumento dell'incidenza degli adenomi del tubulo renale nei topi maschi a dosi elevate (450 mg/kg/die). Questo cambiamento è considerato specie- e sesso-specifico e si è 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 l'exemestane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

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

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464)
Macrogol 400
Titanio Diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/Alluminio - confezione da 30 o da 100 compresse rivestite con film

6.6 Speciali precauzioni per l'eliminazione

Qualsiasi prodotto non utilizzato o rifiuto deve essere smaltito in accordo alla normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l
Via Turati 40
20121 Milano

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

EXEMESTANE DOC Generici 25 mg compresse rivestite con film - 30 compresse - AIC 039850019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO