Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Exemestane ratiopharm 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 25 mg di exemestane
Eccipienti: Mannitolo 90,40 mg

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, biconvesse, di forma rotonda e colore da bianco a biancastro, contrassegnate con 'E25' su un lato e lisce dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exemestane ratiopharm 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 ratiopharm è indicato nel trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata, in stato di post-menopausa naturale o indotta, nelle quali la malattia è progredita dopo trattamento con terapia anti-estrogenica. L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con recettori estrogenici negativi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti adulte ed anziane
La dose raccomandata di Exemestane ratiopharm 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 Exemestane ratiopharm deve proseguire fino completamento di una terapia ormonale adiuvante combinata sequenziale (tamoxifene seguito da exemestane), di cinque anni o di durata inferiore in caso di recidiva del tumore.

In pazienti con carcinoma mammario in fase avanzato, il trattamento con Exemestane ratiopharm 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).

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).

Bambini

L'uso nei bambini non è raccomandato

4.3 Controindicazioni

L'uso di Exemestane ratiopharm compresse è controindicato nelle pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, nelle donne in pre-menopausa, in quelle in gravidanza o durante l'allattamento. (Vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Exemestane ratiopharm 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, FSH e di estradiolo.

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

Le compresse di Exemestane ratiopharm contengono una sostanza proibita che può dare risultati positivi al test antidoping.

Exemestane ratiopharm 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 (vedere paragrafo 5.1). Durante il trattamento adiuvante con Exemestane ratiopharm, le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte ad un controllo della densità minerale ossea valutata con densitometria ossea all'inizio del trattamento usando la tecnica DEXA (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* – Assorbimetria a raggi X a doppia energia). Sebbene non siano disponibili dati sufficienti a mostrare gli effetti di una terapia per il trattamento della riduzione della densità minerale ossea, causata da Exemestane, il trattamento dell'osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio. Le pazienti trattate con Exemestane ratiopharm devono essere attentamente monitorate.

4.5 Interazione con alti medicinali ed alter forme di interazione

Studi condotti *in vitro* hanno mostrato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 (CYP) 3A4 e dalle aldochetoreduttasi (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 600mg/die e una dose singola di 25mg di Exemestane, l'AUC dell'exemestane è stata ridotta del 54% e la Cmax del 41%. Poiché la

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).

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.
Exemestane 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 ratiopharm con altri farmaci antitumorali.

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

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

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

Donne in perimenopausa o potenzialmente fertili
Il medico deve discutere la necessità di una contraccezione adeguata nelle donne potenzialmente fertili, comprese le donne in perimenopausa o che sono entrate di recente in post-menopausa, fino a quando il loro stato di post-menopausa non si stabilisce definitivamente (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

A causa 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 exemestane alla dose standard di 25 mg/die, e gli effetti indesiderati generalmente sono stati di gravità da lieve a moderata.

L'incidenza d'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 exemestane dopo terapia adiuvante iniziale con tamoxifene. Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state vampate di calore (22%), artralgia (18%) e stanchezza (16%).

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).

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 (es. vampate di calore).

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

La frequenza è così definita: molto comuni (>1/10), comuni (≥ 1/100 a <1/10) non comuni (≥ 1/1.000 a <1/100) rari (≥ 1/10.000 to <1/1.000), molto rari (<1/10.000) e non noti (non si possono stimare dai dati disponibili).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	
Comune	Anoressia
Patologie psichiatriche:	
Molto comune	Insonnia
Comune	Depressione
Patologie del sistema nervoso:	
Molto comune	Mal di testa
Comune	Capogiri, sindrome del tunnel carpale
Non comune	Sonnolenza
Patologie vascolari:	
Molto comune	Vampate di calore
Patologie gastrointestinali:	
Molto comune	Nausea
Comune	Dolori addominali, vomito, stipsi, dispepsia, diarrea
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo:	

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).

Molto comune	Aumento della sudorazione
Comune	Rash, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e osseo:	
Molto comune	Dolori muscoloscheletrici e delle articolazioni (*)
Comune	Osteoporosi, fratture
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:	
Molto comune	Stanchezza
Comune	Dolore, edema periferico
Non comune	Astenia

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

Patologie del sistema emolinfopoietico
In pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata raramente sono stati segnalati casi di trombocitopenia e leucopenia.Una diminuzione occasionale del numero dei linfociti è stata osservata in circa il 20% delle pazienti che ricevevano exemestane, in particolare in quelle con linfopenia preesistente; tuttavia, in tali pazienti i valori medi dei linfociti non si sono modificati in un 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.

Patologie epatobiliari
E' stato osservato un aumento dei valori di funzionalità epatica inclusi gli enzimi, la bilirubina e la fosfatasi alcalina. La tabella sottostante mostra la frequenza degli eventi avversi e delle patologie sopra specificati nello studio di carcinoma mammario in fase iniziale (IES), indipendentemente dalla causalità, segnalati nelle pazienti che ricevevano il farmaco in studio e fino a 30 giorni dalla fine della terapia.

Eventi avversi e patologie	**Exemestane (N = 2249)**	**Tamoxifene (N = 2279)**
Vampate di calore	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Stanchezza	367 (16,3%)	344 (15,1%)

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).

Mal di testa	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insonnia	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Aumento della sudorazione	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Ginecologici	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Capogiri	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nausea	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporosi	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Emorragie vaginali	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Altro tumore primario	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vomito	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Disturbi visivi	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolismo	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fratture osteoporotiche	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto del miocardio	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Nello studio IES, la frequenza di 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 nel braccio exemestane rispetto al braccio tamoxifene (3,7% vs <2,1%).

In uno studio randomizzato separato in doppio cieco, eseguito su donne in post-menopausa con carcinoma mammario in fase iniziale a basso rischio trattate con exemestane (N=73) o placebo (N=73) per 24 mesi, exemestane era associato ad una riduzione media pari al 7-9% dei livelli plasmatici di colesterolo HDL, vs l'1% d'aumento nel gruppo trattato con placebo. E' stata registrata anche una riduzione del 5-6% dell'apolipoproteina A1 nel gruppo exemestane vs 0-2% nel gruppo placebo. L'effetto sugli altri parametri lipidici analizzati (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, apolipoproteina B e lipoproteina A) era molto simile nei due gruppi sottoposti a trattamento. Il significato clinico di questi risultati non è chiaro.

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).

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.
Reazione avversa segnalata dall'esperienza post-marketing
Patologie epatobiliari: Epatite, Epatite Colestatica

Poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni non certe, non è sempre possibile determinarne la frequenza o stabilire una relazione causale data dall'esposizione al farmaco.

4.9 Sovradosaggio

Gli studi clinici sono stati eseguiti con la somministrazione di exemestane fino alla dose di 800 mg come dose singola a volontari sani di sesso femminile e fino alla dose di 600 mg al giorno a donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario in fase avanzata; tali dosaggi sono stati ben tollerati. Non è nota quale sia la dose singola di exemestane che potrebbe causare sintomi che mettono in pericolo la vita della paziente. Nei ratti e nei cani, la letalità è stata osservata dopo somministrazioni di dosi singole orali equivalenti rispettivamente a 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitore steroideo dell'aromatasi; agente antineoplastico

ATC: L02BG06

Exemestane è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, correlato strutturalmente al substrato naturale androstenedione. Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni vengono prodotti principalmente dalla conversione di androgeni in estrogeni attraverso l'enzima aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica attraverso l'inibizione dell'aromatasi è un trattamento efficace e selettivo per il carcinoma mammario ormono-dipendente nelle donne in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa, exemestane somministrato per via orale riduce significativamente le concentrazioni sieriche di estrogeni a partire da una dose 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. E' 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,

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).

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 adiuvante 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 tamoxifene per 2-3 anni sono state randomizzate ad un successivo trattamento di 3-2 anni con exemestane (25 mg/die) o con tamoxifene (20 o 30 mg/die) per completare un ciclo di terapia ormonale complessivo di 5 anni.

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

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

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 (ossia 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 p***

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

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;

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).

[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 exemestane dopo 2-3 anni di terapia con 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 exemestane rispetto a quelle trattate con tamoxifene (4,5% e 3,3% rispettivamente, p=0,038).
I risultati di un sottostudio sull'endometrio indicano che dopo 2 anni di trattamento si è verificata una riduzione mediana dello spessore dell'endometrio del 33% nelle pazienti trattate con exemestane rispetto ad una variazione non rilevabile nelle pazienti trattate con tamoxifene. L' ispessimento endometriale , rilevato all'inizio del trattamento, si è normalizzato (<5mm) nel 54% delle pazienti trattate con exemestane.

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 avevano progredito dopo o durante il trattamento con tamoxifene somministrato come terapia adiuvante o come trattamento di prima linea per la malattia in fase avanzata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento :
A seguito della somministrazione orale di Exemestane ratiopharm, 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 di exemestane secondo modalità inattese.

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

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'aldochetoreduttasi 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 C^{14}-marcato venivano eliminati entro una settimana.

Particolari popolazioni di pazienti
Età: Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra l'esposizione sistemica di Exemestane ratiopharm e l'età dei soggetti.

Insufficienza renale:
In pazienti con grave compromissione renale (CL_{cr} < 30 ml/min), l'esposizione sistemica all'exemestane è stata 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:
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 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 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 neoplasmi epatici in entrambi i sessi a dosi intermedie ed

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).

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 compressa:
Mannitolo
Cellulosa Microcristallina
Crospovidone
Amido sodio glicolato (Tipo A)
Ipromellosa E5
Polisorbato 80
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa
Ipromellosa 6cp (E464)
Macrogol (400)
Titanio biossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede specifiche precauzioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Exemestane 25 mg Compresse di colore bianco opaco confezionate in blister d'alluminio PVC/PVdC.

Scatole da:
10, 15, 20, 28 30, 50, 90, 98, 100 e 120 compresse confezionate in blister

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento del medicinale

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).

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse, 3 - 89079 Ulm (Germania)

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

040786016/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC
040786028/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC
040786030/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC
040786042/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC
040786055/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC
040786067/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC
040786079/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC
040786081/M - " 25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 120 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2011

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).