

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Exemestane Ranbaxy 25 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 25 mg di exemestane come principio attivo.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con incisa una "E" su di un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Exemestane Ranbaxy è indicato nel trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale con recettori estrogenici positivi, dopo una iniziale terapia adiuvante con tamoxifene di 2-3 anni.

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

### 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

#### Pazienti adulte e anziane

La dose raccomandata di exemestane è una 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 deve proseguire fino al completamento di cinque anni di terapia ormonale adiuvante combinata sequenziale (tamoxifene seguito da exemestane), o per un periodo più breve in caso di recidiva del tumore.

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

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

#### Bambini

L'uso nei bambini non è raccomandato.

### 4.3 Controindicazioni

Exemestane Ranbaxy è controindicato:

- nelle pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- nelle donne in pre-menopausa
- nelle donne in gravidanza o in allattamento.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'exemestane non deve essere somministrato alle donne in stato endocrino di pre-menopausa. Pertanto, quando clinicamente appropriato, lo stato di post-menopausa deve essere verificato valutando i livelli di LH, di FSH e di estradiolo.

L'exemestane deve essere usato con cautela nelle pazienti con compromissione della funzionalità epatica o renale.

L'exemestane è un potente agente che riduce il livello di estrogeni, e sono stati osservati in seguito

alla somministrazione (vedere paragrafo 5.1) una riduzione della densità minerale ossea e un aumento della percentuale di fratture. Durante il trattamento adiuvante con exemestane, le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte ad un controllo della densità minerale ossea valutata mediante densitometria ossea all'inizio del trattamento. Sebbene non siano disponibili dati sufficienti che mostrino gli effetti della terapia nel trattamento della perdita di densità minerale ossea causata da exemestane, il trattamento dell'osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio. Le pazienti trattate con exemestane devono essere attentamente monitorate.

Gli sportivi devono essere informati del fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

L'evidenza *in vitro* ha dimostrato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 (CYP) 3A4 e dalle aldochetoriduttasi (vedere paragrafo 5.2) e che non inibisce nessuno dei principali isoenzimi CYP. In uno studio clinico di farmacocinetica, l'inibizione specifica del CYP3A4 da parte del ketoconazolo non ha mostrato effetti significativi sulla farmacocinetica dell'exemestane.

In uno studio di interazione con rifampicina, un potente induttore del CYP450, alla dose di 600mg al giorno e una singola dose di 25 mg di exemestane, l'AUC di exemestane si è ridotta del 54% e la Cmax del 41%. Poiché la rilevanza clinica di questa interazione non è stata valutata, la co-somministrazione di farmaci, come rifampicina, anticonvulsivanti (ad es. fenitoina e carbamazepina) e preparati erboristici contenenti *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni) noti per indurre il CYP3A4, può ridurre l'efficacia di exemestane. L'exemestane deve essere usato con cautela con farmaci che vengono metabolizzati dal CYP3A4 e che hanno una finestra terapeutica ristretta. Non c'è esperienza clinica sull'uso concomitante di exemestane con altri farmaci antitumorali.

L'exemestane non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti estrogeni poiché questi annullerebbero la sua azione farmacologica.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non ci sono dati clinici con exemestane sulle gravidanze esposte. Studi negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'exemestane è pertanto controindicato nelle donne in gravidanza.

##### **Allattamento**

Non è noto se l'exemestane viene escreto nel latte umano. L'exemestane non deve essere somministrato alle donne in allattamento.

##### **Donne in peri-menopausa o in età fertile**

Il medico deve valutare la necessità di una contraccezione adeguata con le donne in età fertile comprese le donne in peri-menopausa o che hanno raggiunto la menopausa di recente, finché il loro stato di post-menopausa non sia stato completamente stabilito (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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

A seguito dell'uso del medicinale sono stati riportati torpore, sonnolenza, astenia e capogiri. Le pazienti devono essere informate del fatto che, se si verificano tali eventi, le loro capacità fisiche e/o

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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).

mentali richieste per l'impiego di macchinari o per la guida di veicoli possono essere ridotte.

#### 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 al giorno, e gli effetti indesiderati sono generalmente stati da lievi a moderati.

L'incidenza delle interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,4% nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale in trattamento adiuvante con exemestane dopo una terapia adiuvante iniziale con tamoxifene. Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state vampate di calore (22%), artralgia (18%) e stanchezza (16%).

L'incidenza delle interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 2,8% nell'intera popolazione di pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata. Le reazioni avverse più comunemente riportate 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 (ad es. vampate di calore).

Le reazioni avverse riportate sono elencate di seguito per classe sistemica organica e per frequenza.

Le frequenze sono definite come:

molto comuni (> 10%)

comuni (> 1%, ≤ 10%)

non comuni (> 0,1%, ≤ 1%)

rare (> 0,01%, ≤ 0,1%)

<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i></b>	
<i>Comuni</i>	anoressia
<b><i>Disturbi psichiatrici:</i></b>	
<i>Molto comuni</i>	insonnia
<i>Comuni</i>	depressione
<b><i>Patologie del sistema nervoso:</i></b>	
<i>Molto comuni</i>	cefalea
<i>Comuni</i>	capogiri, sindrome del tunnel carpale
<i>Non comuni</i>	sonnolenza
<b><i>Patologie vascolari:</i></b>	
<i>Molto comuni</i>	vampate di calore
<b><i>Patologie gastrointestinali:</i></b>	
<i>Molto comuni</i>	nausea

<i>Comuni</i>	dolore addominale, vomito, stipsi, dispepsia, diarrea
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i></b>	
<i>Molto comuni</i>	aumento della sudorazione
<i>Comuni</i>	eruzioni cutanee, alopecia
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e delle ossa:</i></b>	
<i>Molto comuni</i>	dolore muscoloscheletrico e delle articolazioni (*)
<i>Comuni</i>	osteoporosi, fratture
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i></b>	
<i>Molto comuni</i>	stanchezza
<i>Comuni</i>	dolore, edema periferico
<i>Non comuni</i>	astenia

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

#### ***Patologie del sistema emolinfopoietico***

Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata sono state raramente riportate trombocitopenia e leucopenia. Una diminuzione occasionale dei linfociti è stata osservata nel 20% circa delle pazienti che assumevano exemestane, in particolare nelle pazienti con linfopenia pre-esistente; tuttavia, in queste pazienti i valori medi linfocitari non si sono modificati in modo significativo nel tempo e non è stato osservato un corrispondente aumento delle infezioni virali. Questi effetti non sono stati osservati nelle pazienti trattate negli studi nel carcinoma mammario in fase iniziale.

#### ***Patologie epatobiliari***

È stato osservato un aumento dei parametri di laboratorio relativi alla funzionalità epatica, compresi gli enzimi, la bilirubina e la fosfatasi alcalina.

La tabella sottostante mostra la frequenza degli eventi avversi e delle patologie sopra specificati nello studio nel carcinoma mammario in fase iniziale (IES), indipendentemente dalla causalità, riportati nelle pazienti in terapia con il farmaco sperimentale e fino a 30 giorni dopo il termine della terapia sperimentale.

<b>Effetti indesiderati e patologie</b>	<b>Exemestane (N = 2249)</b>	<b>Tamoxifene (N = 2279)</b>
Vampate di calore	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Stanchezza	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Cefalea	305 (13,6%)	255 (11,2%)

Insomnia	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%)
Emorragia vaginale	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 nei bracci di trattamento con exemestane e con tamoxifene è stata rispettivamente del 4,5% vs 4,2%. Non è stata osservata alcuna differenza significativa per nessun singolo evento cardiovascolare, 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, l'exemestane è stato associato ad una maggiore incidenza di ipercolesterolemia rispetto al tamoxifene (3,7% vs 2,1%).

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

Nello studio IES, è stata osservata una maggiore frequenza di ulcera gastrica nel braccio exemestane rispetto al braccio tamoxifene (0,7% vs <0,1%). La maggior parte delle pazienti assumenti exemestane con ulcera gastrica era in trattamento concomitante con agenti antinfiammatori non steroidei e/o aveva una precedente storia clinica.

#### Effetti indesiderati nell'esperienza post-marketing

*Patologie epatobiliari:* epatite, epatite colestatica.

Poiché le reazioni vengono riportate spontaneamente da parte di una popolazione di dimensione non definita, non è sempre possibile stimarne in modo affidabile la frequenza né stabilire una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Studi clinici sono stati condotti con exemestane somministrato fino a 800 mg come dose singola a volontari sani di sesso femminile e fino a 600 mg al giorno a donne in post-menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata; queste dosi sono state ben tollerate. Non è nota la dose

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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).

singola di exemestane che potrebbe causare sintomi potenzialmente letali. Nel ratto e nel cane è stata osservata letalità dopo dosi singole orali equivalenti rispettivamente a 2000 e 4000 volte la dose raccomandata nell'uomo, calcolata in mg/m<sup>2</sup>. Non c'è uno specifico antidoto per il sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. È indicata una terapia generale di supporto, compreso il frequente monitoraggio 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

L'exemestane è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, strutturalmente correlato al substrato naturale androstenedione. Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni sono prodotti principalmente dalla conversione di androgeni in estrogeni mediante l'enzima aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica attraverso l'inibizione dell'aromatasi rappresenta un trattamento efficace e selettivo per il carcinoma mammario ormono-dipendente nelle donne in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa, l'exemestane per via orale ha ridotto significativamente le concentrazioni sieriche di estrogeni a partire da una dose di 5 mg, raggiungendo la soppressione massima (>90%) con una dose di 10-25 mg. Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario trattate con la dose giornaliera di 25 mg, l'attività aromatasica corporea totale è stata ridotta del 98%.

L'exemestane non possiede alcuna attività progestinica o estrogenica. Una leggera attività androgenica, probabilmente dovuta al 17-idro derivato, è stata osservata, soprattutto ad alte dosi. In studi con dosi giornaliere multiple, l'exemestane non ha avuto 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 via steroidogenica.

La terapia sostitutiva con glucocorticoidi o mineralcorticoidi non è pertanto necessaria. Un leggero aumento non dose-dipendente dei livelli sierici di LH e FSH è stato osservato anche a basse dosi: questo effetto è tuttavia previsto per la classe farmacologica 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

In uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco condotto in 4724 pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario primario con recettori estrogenici positivi o non noti, le pazienti che erano libere dalla malattia a seguito di una terapia adiuvante con tamoxifene per 2-3 anni sono state randomizzate per un trattamento di 3-2 anni con exemestane (25 mg al giorno) o tamoxifene (20 o 30 mg al giorno) fino al completamento di un totale di 5 anni di terapia ormonale.

Dopo una durata media della terapia di circa 30 mesi e 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 era associato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al proseguimento della terapia con tamoxifene. L'analisi ha mostrato che, nel periodo di studio valutato, l'exemestane ha ridotto il rischio di recidiva del carcinoma mammario del 24% rispetto al tamoxifene (rapporto di rischio 0,76; p=0,00015). L'effetto benefico dell'exemestane rispetto al tamoxifene relativamente alla DFS era

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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).

evidente a prescindere dallo stato dei nodi o da una precedente terapia.

L'exemestane ha inoltre ridotto significativamente il rischio di carcinoma mammario controlaterale (rapporto di rischio 0,57, p=0,04158).

Nell'intera popolazione dello studio, un trend verso una migliore sopravvivenza globale è stato osservato con exemestane (222 decessi) rispetto a tamoxifene (262 decessi) con un hazard ratio di 0,85 (log-rank test: p = 0,07362), che rappresenta una riduzione del 15% del rischio di decesso a favore di exemestane. 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) è stata osservata con l'exemestane rispetto al tamoxifene quando corretto per i fattori prognostici pre-definiti (per es. ER status, stato nei nodi, chemioterapia precedente, uso di terapia ormonale sostitutiva e uso 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	Eventi con exemestane/N (%)	Eventi con tamoxifene/N (%)	Hazard ratio (CI 95%)	Valore di p*
<b>Sopravvivenza libera da malattia <sup>a</sup></b>				
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
<b>Carcinoma mammario controlaterale</b>				
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
<b>Sopravvivenza libera da carcinoma mammario <sup>b</sup></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
<b>Sopravvivenza libera da recidiva a distanza <sup>c</sup></b>				
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
<b>Sopravvivenza globale <sup>d</sup></b>				
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;

<sup>a</sup> La sopravvivenza libera da malattia è definita come la prima comparsa di recidiva locale o a distanza, carcinoma mammario controlaterale o morte per qualsiasi causa;

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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).



<sup>b</sup> La sopravvivenza libera da carcinoma mammario è definita come la prima comparsa di recidiva locale o a distanza, carcinoma mammario controlaterale o morte per carcinoma mammario;

<sup>c</sup> La sopravvivenza libera da recidiva a distanza è definita come la prima comparsa di recidiva a distanza o morte per carcinoma mammario;

<sup>d</sup> La sopravvivenza globale è definita come la comparsa di morte per qualsiasi causa.

Nell'ulteriore analisi del sottogruppo di pazienti con recettori estrogenici positivi o non noti, il rapporto di rischio 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 le donne trattate con exemestane dopo 2-3 anni di trattamento con tamoxifene evidenziavano una moderata riduzione della densità minerale ossea. Nello studio globale, l'incidenza delle fratture in corso di trattamento, valutata nell'arco del periodo di trattamento di 30 mesi, è stata maggiore nelle pazienti trattate con exemestane rispetto a tamoxifene (rispettivamente 4,5% e 3,3%,  $p=0,038$ ).

I risultati di un sottostudio sull'endometrio indicano che dopo 2 anni di trattamento si è verificata una riduzione media del 33% dello spessore dell'endometrio nelle pazienti trattate con exemestane rispetto a nessuna variazione rilevabile nelle pazienti trattate con tamoxifene. L'ispessimento dell'endometrio, riportato all'inizio del trattamento sperimentale, si è normalizzato ( $< 5$  mm) per il 54% delle pazienti trattate con exemestane.

#### Trattamento del carcinoma mammario in fase avanzata

In uno studio clinico controllato randomizzato validato da un comitato revisore, l'exemestane alla dose giornaliera di 25 mg ha mostrato un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza, del tempo alla progressione (TTP) e del tempo al fallimento del trattamento (TTF) quando comparato ad un trattamento ormonale standard con megestrolo acetato nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario in fase avanzata che era progredito dopo, o durante, il trattamento con tamoxifene come terapia adiuvante o come trattamento di prima linea per la malattia in fase avanzata.

### **Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

Dopo la somministrazione orale di exemestane, l'exemestane viene assorbito rapidamente. La frazione della dose assorbita attraverso il tratto gastrointestinale è elevata. La biodisponibilità assoluta nell'uomo non è nota, sebbene si preveda che sia limitata da un ampio effetto di primo passaggio. Un effetto simile ha determinato una biodisponibilità assoluta nel ratto e nel cane del 5%. Dopo una dose singola di 25 mg, livelli plasmatici massimi di 18 ng/ml sono raggiunti dopo 2 ore. L'assunzione concomitante di cibo aumenta la biodisponibilità del 40%.

#### **Distribuzione**

Il volume di distribuzione di exemestane, non corretto per la biodisponibilità orale, è circa 20.000 l. La cinetica è lineare e l'emivita terminale di eliminazione è di 24 ore. Il legame alle proteine plasmatiche è del 90% ed è indipendente dalla concentrazione. L'exemestane e i suoi metaboliti non si legano agli eritrociti.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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'exemestane non si accumula in modo inatteso dopo somministrazioni ripetute.

### **Metabolismo e escrezione**

L'exemestane viene metabolizzato mediante ossidazione della frazione metilenica in posizione 6 da parte dell'isoenzima CYP3A4 e/o riduzione del gruppo 17-cheto da parte dell'aldochetoriduttasi seguita da coniugazione. La clearance dell'exemestane, non corretta per la biodisponibilità orale, è di circa 500 l/h.

I metaboliti sono inattivi o meno attivi del composto parentale nell'inibire l'aromatasi.

La quantità escreta immodificata nelle urine è pari all'1% della dose. Quantità uguali (40%) di exemestane marcato con <sup>14</sup>C venivano eliminate entro una settimana nelle urine e nelle feci.

### **Popolazioni speciali**

#### **Età**

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

#### **Insufficienza renale**

Nelle pazienti con grave compromissione renale ( $CL_{cr} < 30 \text{ ml/min}$ ), l'esposizione sistemica all'exemestane è stata 2 volte più elevata che nei volontari sani. Dato il profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

#### **Insufficienza epatica**

Nelle pazienti con compromissione epatica moderata o grave, l'esposizione all'exemestane è 2-3 volte più elevata che nei volontari sani. Dato il 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 tossicologici a dosi ripetute nel ratto e nel cane sono stati in generale attribuibili all'attività farmacologica dell'exemestane, come gli effetti sugli organi riproduttivi ed annessi. Altri effetti tossicologici (a carico del fegato, rene o sistema nervoso centrale) sono stati osservati solo con esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

### **Mutagenicità**

L'exemestane non è stato genotossico nei batteri (test di Ames), nelle cellule V79 di criceto cinese, negli epatociti di ratto né nel test del micronucleo nel topo. Nonostante l'exemestane sia clastogenico nei linfociti *in vitro*, non è stato clastogenico in due studi *in vivo*.

### **Tossicologia riproduttiva**

L'exemestane è stato embriotossico nel ratto e nel coniglio a livelli di esposizione sistemica simili a quelli ottenuti nell'uomo con 25 mg al giorno. Non c'è stata evidenza di teratogenicità.

### **Carcinogenicità**

In uno studio di carcinogenicità a due anni in ratti femmina non sono stati osservati tumori correlati al trattamento. Nei ratti maschi lo studio si è concluso dopo 92 settimane a causa di morte prematura

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

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).

per nefropatia cronica. In uno studio di carcinogenicità a due anni nel topo è stato osservato un aumento dell'incidenza di neoplasmi epatici in entrambi i sessi alle dosi intermedie ed elevate (150 e 450 mg/kg al giorno). Questo risultato è ritenuto essere correlato all'induzione degli enzimi epatici microsomiali, effetto osservato nel topo ma non negli studi clinici. È stato inoltre notato un aumento dell'incidenza di adenomi del tubulo renale nei topi maschi alle dosi elevate (450 mg/kg al giorno). Questo cambiamento è ritenuto essere specie- e sesso-specifico e si è verificato ad una dose che rappresenta una esposizione 63 volte maggiore di quella che si verifica alla dose terapeutica nell'uomo. Nessuno di questi effetti osservati è ritenuto essere clinicamente correlato al trattamento dei pazienti con exemestane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Silice colloidale anidra  
Crospovidone  
Ipromellosa (E464)  
Mannitolo  
Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato  
Polisorbato 80

#### **Rivestimento:**

Opadry bianco OYS 9622 composto da:  
Ipromellosa  
Glicole propilenico  
Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC bianco/PVDC/AL contenenti 15, 20, 30, 90, 100 o 120 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'eventuale prodotto non utilizzato o di scarto deve essere smaltito secondo le normative locali vigenti.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ranbaxy Italia S.p.A.  
Piazza Filippo Meda, 3  
20121 Milano

## **8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Exemestane Ranbaxy 25 mg compresse rivestite con film – 15 cpr. in PVC/PVDC/AL blister  
AIC: 040781015/M

Exemestane Ranbaxy 25 mg compresse rivestite con film – 20 cpr. in PVC/PVDC/AL blister  
AIC: 040781027/M

Exemestane Ranbaxy 25 mg compresse rivestite con film - 30 cpr. in PVC/PVDC/AL blister  
AIC: 040781039/M

Exemestane Ranbaxy 25 mg compresse rivestite con film – 90 cpr. in PVC/PVDC/AL blister  
AIC: 040781041/M

Exemestane Ranbaxy 25 mg compresse rivestite con film – 100 cpr. in PVC/PVDC/AL blister  
AIC: 040781054/M

Exemestane Ranbaxy 25 mg compresse rivestite con film – 120 cpr. in PVC/PVDC/AL blister  
AIC: 040781066/M

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** **Giugno 2011**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**