

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Exemestane Teva 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 rivestita con film di colore bianco-biancastro, di forma rotonda, di 6 mm di diametro, con impresso "25" su un lato e liscia sull'altro lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Exemestane Teva è indicato nel trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con cancro della mammella invasivo in fase iniziale e con recettori estrogenici positivi, dopo 2-3 anni di terapia adiuvante iniziale con tamoxifene.

Exemestane Teva è indicato nel trattamento del cancro della mammella in fase avanzata, in donne in stato di post-menopausa naturale o indotta, nelle quali la malattia è progredita dopo il trattamento con terapia antiestrogenica. L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con recettori estrogenici negativi.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

##### *Adulti e pazienti anziane*

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

Nelle pazienti con cancro della mammella in fase iniziale, il trattamento con Exemestane Teva deve proseguire fino al completamento di una terapia ormonale adiuvante combinata sequenziale (tamoxifene seguito da Exemestane Teva) di cinque anni o di durata inferiore in caso di recidiva del tumore.

In pazienti con cancro della mammella in fase avanzata, il trattamento con Exemestane Teva deve proseguire fino a quando è evidente la progressione del tumore.

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### Modo di somministrazione

Orale

### 4.3 Controindicazioni

Le compresse di Exemestane Teva sono controindicate nei seguenti casi:

- pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- donne in pre-menopausa
- donne in gravidanza o che allattano al seno.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Exemestane Teva 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 deve essere verificato valutando i livelli di LH, FSH ed estradiolo.

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

Exemestane Teva è un potente agente che riduce il livello di estrogeni, e in seguito alla somministrazione, sono state osservate una riduzione della densità minerale ossea (BMD) e un aumento della percentuale di fratture (vedere paragrafo 5.1).

All'inizio del trattamento adiuvante con Exemestane Teva, le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono ricevere un trattamento sulla base della valutazione della salute ossea, in base alle attuali linee guida e alla pratica clinica. Le pazienti con malattia in stadio avanzato devono essere sottoposte a valutazione della densità minerale ossea, caso per caso.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti a mostrare gli effetti di una terapia per il trattamento della riduzione della densità minerale ossea causata da exemestane, le pazienti in trattamento con Exemestane Teva devono essere monitorate e il trattamento, o la profilassi, dell'osteoporosi deve essere iniziato nelle pazienti a rischio.

Deve essere presa in considerazione una valutazione di routine dei livelli di 25 idrossi vitamina D prima dell'inizio del trattamento con inibitori dell'aromatasi, a causa della elevata prevalenza di grave carenza in donne con cancro della mammella in fase iniziale. Le donne con carenza di vitamina D devono ricevere una dose supplementare di vitamina D.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi condotti *in vitro* hanno mostrato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 (CYP) 3A4 e dalle aldochetoreduktasi (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 chetoconazolo 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 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 (ad esempio, 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 Teva.

Exemestane Teva 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 con altri farmaci antitumorali.

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

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

## Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici adeguati su donne in gravidanza esposte ad exemestane. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, Exemestane Teva è controindicato in gravidanza.

## Allattamento

Non è noto se l'exemestane sia escreto nel latte materno. Exemestane Teva non deve essere somministrato durante l'allattamento.

## Donne in perimenopausa o in età fertile

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

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

A seguito dell'uso del farmaco, sono stati riportati casi di torpore, sonnolenza, astenia e capogiri. Le pazienti devono essere informate che, se dovessero insorgere tali effetti, le loro capacità fisiche e/o mentali necessarie per la guida di autoveicoli o l'impiego di macchinari potrebbero essere ridotte.

## **Effetti indesiderati**

### *Riassunto del profilo di sicurezza*

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 di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 7,4% nelle pazienti con cancro della mammella 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 affaticamento (16%).

L'incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi è stata del 2,8% in tutta la popolazione di pazienti con cancro della mammella 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 (ad esempio, vampate di calore).

### *Elenco tabulato delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse sotto elencate, derivate da studi clinici e dalla esperienza post-marketing, sono suddivise in base alla classificazione per organi e sistemi e alla frequenza.

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

### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Molto comune:	leucopenia <sup>(**)</sup>
Comune:	trombocitopenia <sup>(**)</sup>
Non nota:	diminuzione della conta linfocitaria <sup>(**)</sup>

### *Disturbi del sistema immunitario*

Non comune:	ipersensibilità
-------------	-----------------

### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Comune:	anoressia
---------	-----------

#### *Disturbi psichiatrici*

Molto comune: depressione, insonnia

#### *Patologie del sistema nervoso*

Molto comune: cefalea, capogiro

Comune: sindrome del tunnel carpale, parestesia

Raro: sonnolenza

#### *Patologie vascolari*

Molto comune: vampate di calore

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: dolore addominale, nausea

Comune: vomito, diarrea, costipazione, dispepsia

#### *Patologie epatobiliari*

Molto comune: enzima epatico aumentato, bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata

Raro: epatite<sup>(†)</sup>, epatite colestatica<sup>(†)</sup>

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Molto comune: sudorazione aumentata

Comune: alopecia, eruzione cutanea, orticaria, prurito

Raro: pustolosi esantematica generalizzata acuta<sup>(†)</sup>

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto comune: dolore articolare e muscolo-scheletrico<sup>(\*)</sup>

Comune: frattura, osteoporosi

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: dolore, affaticamento

Comune: edema periferico, astenia

(\*) Include: artralgia e, con minore frequenza, dolore alle estremità, osteoartrite, dolore dorsale, artrite, mialgia e rigidità delle articolazioni.

(\*\*) In pazienti con cancro della mammella 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 nelle pazienti trattate negli studi relativi al cancro della mammella in fase iniziale.

(†) Frequenza calcolata in base alla regola 3/X.

#### *Reazioni avverse dagli studi clinici*

La tabella sottostante mostra la frequenza degli eventi avversi e delle patologie sopra specificati nello studio Intergroup Exemestane Study (IES) sul cancro della mammella 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%)
Affaticamento	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%)
Disturbi 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%)
Tromboembolia	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Fratture osteoporotiche	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto miocardico	13 (0,6%)	4 (0,2%)

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

Nello studio IES, exemestane è stato associato a una maggiore incidenza di ipercolesterolemia rispetto a tamoxifene (3,7% rispetto a 2,1%).

Nel corso di uno studio separato randomizzato, in doppio cieco, condotto su donne in post-menopausa affette da cancro della mammella 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%, rispetto ad 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% rispetto allo 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% rispetto a <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.

#### **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 sorveglianza all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **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 cancro della mammella in fase avanzata; tali dosi sono state ben tollerate. 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<sup>2</sup>. 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: terapia endocrina, inibitori dell'aromatasi

Codice ATC: L02BG06

#### Meccanismo d'azione

Exemestane è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, correlato strutturalmente al substrato naturale androstenedione. Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni vengono prodotti principalmente dalla conversione di androgeni in estrogeni attraverso l'enzima aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica attraverso l'inibizione dell'aromatasi è un trattamento efficace e selettivo per il cancro della mammella 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 cancro della mammella trattate con la dose giornaliera di 25 mg, l'attività aromatasica corporea è ridotta del 98%.

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

##### Trattamento del cancro della mammella in fase iniziale

Nel corso di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco (IES), condotto su 4724 pazienti in post-menopausa affette da cancro della mammella 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.

##### *IES – follow-up mediano a 52 mesi*

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 a un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della 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 cancro della mammella 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 dei linfonodi o da una precedente chemioterapia.

Inoltre, exemestane ha ridotto significativamente il rischio di cancro della mammella 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. 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 exemestane rispetto a tamoxifene, quando corretto per i fattori prognostici pre-determinati (stato ER, stato dei linfonodi, precedente chemioterapia, uso di TOS e di bifosfonati).

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

Endpoint - Popolazione	Exemestane Eventi /N (%)	Tamoxifene Eventi /N (%)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valore-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>Cancro della mammella 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 cancro della mammella<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 metastasi 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 di metastasi a distanza, di cancro della mammella controlaterale o di decesso per qualsiasi causa.

<sup>b</sup> La sopravvivenza libera da cancro della mammella è definita come la prima comparsa di recidiva locale o di metastasi a distanza, di cancro della mammella controlaterale o di decesso per cancro della mammella.

<sup>c</sup> La sopravvivenza libera da metastasi a distanza è definita come la prima comparsa di metastasi a distanza o di decesso per cancro della mammella.

<sup>d</sup> 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 dello IES sull'osso hanno dimostrato che nelle donne trattate con exemestane dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene si osserva una moderata riduzione della densità minerale ossea. Nello studio complessivo, l'incidenza di fratture in corso di trattamento, valutata nei 30 mesi di trattamento, è stata maggiore nelle pazienti trattate con exemestane rispetto a quelle trattate con tamoxifene (4,5% e 3,3% rispettivamente, p=0,038).

I risultati di un sottostudio dello IES 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 a una variazione non rilevabile nelle pazienti trattate con tamoxifene. L'ispessimento endometriale, rilevato all'inizio del trattamento, 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 ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di cancro della mammella del 16% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,84;  $p = 0,002$ ).

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

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

Exemestane ha anche ridotto il rischio di cancro della mammella 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 cancro della mammella in fase avanzata*

In uno studio clinico controllato, randomizzato e validato da un comitato revisore, si è dimostrato come exemestane somministrato alla dose quotidiana di 25 mg prolungati in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza, il Tempo alla Progressione (TTP) e il Tempo al fallimento del trattamento (TTF) se comparato al trattamento ormonale standard con megestrolo acetato in pazienti in post-menopausa affette da cancro della mammella 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 delle compresse di exemestane, l'exemestane viene assorbito rapidamente. La frazione della dose assorbita attraverso il tratto gastrointestinale è elevata. La biodisponibilità assoluta nell'uomo è sconosciuta, sebbene si presupponga sia limitata da un ampio effetto di primo passaggio. Un effetto simile ha determinato una biodisponibilità assoluta del 5% nei ratti e nei cani. Dopo una dose singola di 25 mg, livelli plasmatici massimi di 18 ng/ml sono stati raggiunti dopo 2 ore. La somministrazione concomitante di cibo incrementa l'assorbimento di circa il 40%.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'exemestane, non aggiustato per la biodisponibilità orale, è di circa 20000 l. La cinetica è lineare e l'emivita terminale di eliminazione è di 24 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è del 90% ed è indipendente dalla concentrazione. Exemestane e i suoi metaboliti non si legano agli eritrociti. Dopo somministrazioni ripetute, non si riscontra accumulo di exemestane secondo modalità inattese.

### Biotrasformazione ed eliminazione

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 aggiustata per la biodisponibilità orale, è di circa 500 l/ora. I metaboliti sono inattivi o meno attivi del composto 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<sub>14</sub>-marcato venivano eliminati entro una settimana.

### Popolazioni speciali

#### *Età*

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

#### *Compromissione renale*

In pazienti con grave danno renale ( $CL_{cr} < 30$  ml/min.), l'esposizione sistemica all'exemestane è stata di 2 volte superiore a quella riscontrata nei volontari sani.

In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Compromissione epatica*

In pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, l'esposizione dell'exemestane è 2-3 volte più elevata rispetto a quella riscontrata nei volontari sani. In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Studi tossicologici

I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti e nei cani, quali gli effetti sugli organi della riproduzione ed annessi, erano in genere attribuibili all'attività farmacologica di exemestane. Altri effetti tossicologici (su fegato, rene o sistema nervoso centrale) sono stati osservati solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza per l'uso clinico.

### Mutagenicità

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

#### Tossicità riproduttiva

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 sono stati osservati fenomeni di teratogenicità.

#### Cancerogenicità

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 all'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 exemestane.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Mannitolo (E421)

Copovidone

Crospovidone

Cellulosa microcristallina silicizzata (contenente cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra)

Carbossimetilamido sodico (di tipo A)

Magnesio stearato (E470b)

#### Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC-PVdC/alluminio da:

10, 14, 20, 30, 50x1, 60, 90, 100 (blister da 10 o 14 o 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

040275012 - "25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
040275024 - "25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
040275036 - "25 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
040275048 - "25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
040275051 - "25 mg compresse rivestite con film" 50x1 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
040275063 - "25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
040275075 - "25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
040275087 - "25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 25 Marzo 2011

Data del rinnovo più recente:

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