

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXEMESTANE ACCORD HEALTHCARE 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di exemestane.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 90,40 mg di mannitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Compressa di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa, rivestita con film, con la dicitura "E25" impressa su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Exemestane Accord Healthcare è indicato per il trattamento adiuvante di donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario precoce invasivo (*early breast cancer*, EBC) positivo ai recettori per gli estrogeni, dopo 2 – 3 anni di terapia adiuvante iniziale con tamoxifene.

Exemestane Accord Healthcare è indicato per il trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato nelle donne in post-menopausa naturale o indotta, la cui malattia è progredita dopo la terapia antiestrogenica. L'efficacia non è stata dimostrata nelle pazienti con negatività ai recettori per gli estrogeni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pazienti adulte e anziane

La dose raccomandata di Exemestane Accord Healthcare è di una compressa da 25 mg una volta al giorno, preferibilmente dopo i pasti.

Nelle pazienti affette da carcinoma mammario precoce, il trattamento con Exemestane Accord Healthcare deve essere proseguito fino al termine di cinque anni di terapia ormonale adiuvante sequenziale combinata (tamoxifene seguito da exemestane), ma deve essere interrotto prima di questo termine in caso di recidiva tumorale.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato, il trattamento con Exemestane Accord Healthcare deve essere proseguito fino alla manifestazione della progressione tumorale.

Per i pazienti con insufficienza epatica o renale non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso nei bambini non è raccomandato

4.3 Controindicazioni

Exemestane Accord Healthcare compresse è controindicato nelle pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, nelle donne in premenopausa e in quelle gravide o in allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Exemestane Accord Healthcare non deve essere somministrato a donne con stato endocrino premenopausale. Per questo motivo, se clinicamente appropriato, si deve accertare lo stato postmenopausale mediante esame dei livelli di LH, FSH ed estradiolo.

Exemestane Accord Healthcare deve essere usato con attenzione nelle pazienti affette da compromissione epatica o renale.

Exemestane Accord Healthcare è un antiestrogeno potente, e in seguito alla sua somministrazione sono state osservate una riduzione della densità minerale ossea (BMD) e un aumento dell'incidenza di fratture (vedere paragrafo 5.1). All'inizio del trattamento adiuvante con Exemestane Accord Healthcare, le donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi devono essere sottoposte ad una valutazione dello stato di salute minerale ossea all'inizio del trattamento secondo le attuali linee guida e pratiche cliniche. Le pazienti con malattia in stadio avanzato devono essere sottoposte a valutazione della loro densità minerale ossea caso per caso. Sebbene non siano disponibili dati adeguati che mostrino gli effetti della terapia contro la riduzione della densità minerale ossea causata da Exemestane Accord Healthcare, le pazienti trattate con Exemestane Accord Healthcare devono essere sottoposte a monitoraggio accurato e il trattamento o la profilassi dell'osteoporosi devono essere iniziati nelle pazienti a rischio.

Si deve considerare la valutazione di routine dei livelli di 25-idrossi vitamina D prima di iniziare il trattamento con inibitori dell'aromatasi a causa della elevata prevalenza di grave carenza in donne con carcinoma mammario precoce. Le donne con carenza di vitamina D devono assumere un supplemento di vitamina D.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le evidenze *in vitro* hanno dimostrato che il farmaco viene metabolizzato dal citocromo P450 CYP3A4 e dalle aldo-cheto reduttasi (vedere paragrafo 5.2) e non inibisce nessuno degli isoenzimi CYP principali. In uno studio clinico farmacocinetico, l'inibizione specifica del CYP3A4 da parte del chetoconazolo non ha mostrato effetti significativi sulla farmacocinetica dell'exemestane.

In uno studio di interazione con rifampicina, potente induttore del CYP450, alla dose di 600 mg al giorno e una dose singola di exemestane di 25 mg, la AUC dell'exemestane è risultata inferiore del 54% e la C_{max} del 41%. Dal momento che non è stata valutata la rilevanza clinica di questa interazione, la co-somministrazione di farmaci come la rifampicina, gli anticonvulsivanti (per es. fenitoina e carbamazepina) e i fitofarmaci contenenti *Hypericum perforatum* (erba di S. Giovanni), che notoriamente inducono il CYP3A4, può ridurre l'efficacia di Exemestane Accord Healthcare.

Exemestane Accord Healthcare deve essere usato con cautela in caso di concomitante somministrazione di farmaci metabolizzati dal CYP3A4 e con stretto margine terapeutico. Non vi sono esperienze cliniche sull'uso concomitante di Exemestane Accord Healthcare con altri medicinali antitumorali.

Exemestane Accord Healthcare non deve essere co-somministrato con medicinali contenenti estrogeno, dal momento che questi annullerebbero la sua azione farmacologica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte ad Exemestane Accord Healthcare. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Exemestane Accord Healthcare è quindi controindicato nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'exemestane venga escreto nel latte materno. Exemestane Accord Healthcare non deve essere somministrato alle donne che allattano al seno.

Donne in perimenopausa o in età fertile

Il medico deve informare sulla necessità di una contraccezione adeguata in caso di donne che possono iniziare una gravidanza, comprese le donne in peri-menopausa o che sono da poco in post-menopausa, fino a quando non si sia stabilizzato definitivamente il loro stato post-menopausale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

In seguito all'uso del farmaco sono stati osservati torpore, sonnolenza, astenia e capogiri. Le pazienti devono essere avvertite che qualora manifestassero tali sintomi, potrebbero accusare una riduzione delle capacità mentali necessarie all'utilizzo di macchinari o alla guida di veicoli.

4.8 Effetti indesiderati

Exemestane Accord Healthcare è stato generalmente ben tollerato in tutti gli studi clinici condotti con Exemestane Accord Healthcare in dosi standard di 25 mg/die, e gli effetti indesiderati sono stati di solito lievi o moderati.

Il tasso di interruzioni per eventi avversi è stato del 7,4% nelle pazienti con carcinoma mammario precoce che avevano ricevuto un trattamento adiuvante con Exemestane Accord Healthcare dopo terapia adiuvante iniziale con tamoxifene. Le reazioni avverse riportate più di frequente sono state le vampate di calore (22%), l'artralgia (18%) e l'affaticamento (16%).

Il tasso di interruzioni per eventi avversi è stato del 2,8% nella popolazione complessiva di pazienti affette da carcinoma mammario avanzato. Le reazioni avverse riportate più di frequente sono state le vampate di calore (14%) e la nausea (12%).

La maggior parte delle reazioni avverse può essere attribuita alle conseguenze farmacologiche normali della deprivazione estrogenica (per es. vampate di calore).

Le reazioni avverse riportate durante studi clinici e l'esperienza post-marketing sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e in ordine di frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: 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 ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Leucopenia ^(**)
Comune	Trombocitopenia ^(**)
Non nota	Diminuzione della conta linfocitaria ^(**)
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, capogiri
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	Aumento degli enzimi epatici ^(†) , aumento della bilirubina ematica ^(†) , aumento della fosfatasi alcalina ematica ^(†)
Raro	Epatite ^(†) , epatite colestatica ^(†)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Aumento della sudorazione
Comune	Alopecia, eruzione cutanea, orticaria, prurito
Raro	Postulosi esantematoso generalizzato acuto ^(†)
Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Dolore articolare e muscoloscheletrico ^(*)
Comune	Osteoporosi, fratture
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Dolore, affaticamento
Comune	Edema periferico, astenia

(*) Comprende: artralgia e, meno di frequente, dolore alle estremità, osteoartrosi, mal di schiena, artrite, mialgia e rigidità articolare

(**) Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase avanzata sono state riportate raramente trombocitopenia e leucopenia. In circa il 20% delle pazienti che ricevono Exemestane Accord Healthcare, soprattutto nelle pazienti con preesistente linfocitopenia, è stata osservata una occasionale diminuzione dei linfociti; tuttavia i valori medi dei linfociti in queste pazienti non si modificano in maniera significativa nel tempo e non si è osservato un corrispondente aumento delle infezioni virali. Questi effetti non sono stati osservati in studi su pazienti trattate per il carcinoma mammario precoce.

(†) Frequenza calcolata secondo la regola del 3/X

Nella tabella sottostante è riportata la frequenza di eventi avversi e malattie prespecificati nello studio Intergroup Exemestane Study (IES) sul carcinoma mammario precoce, indipendentemente dalla causalità, segnalati in pazienti in trattamento con la terapia in studio e fino a 30 giorni dopo la sua cessazione.

Eventi avversi e malattie	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%)
Sudorazione profusa	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Eventi 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 cancro primitivo	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Vomito	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Disturbi della vista	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Tromboembolia	16 (0,7%)	42 (1,8%)

Frattura da osteoporosi	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Infarto miocardico	13 (0,6%)	4 (0,2%)

Nello studio IES, la frequenza degli eventi cardiaci ischemici nei bracci di trattamento con exemestane e tamoxifene è stata rispettivamente del 4,5% e del 4,2%. Non è stata osservata alcuna differenza significativa per nessun singolo evento cardiovascolare, compresa l'ipertensione (9,9% verso 8,4%), infarto del miocardio (0,6% verso 0,2%) e insufficienza cardiaca (1,1% verso 0,7%).

Nello studio IES, l'exemestane è stato associato a una più elevata incidenza di ipercolesterolemia rispetto al tamoxifene (3,7% vs. 2,1%).

In un altro studio separato, in doppio cieco e randomizzato, su donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario precoce a basso rischio trattato con exemestane (N=73) o placebo (N=73) per 24 mesi, l'exemestane è stato associato a una riduzione media del 7-9% del colesterolo HDL rispetto a un aumento dell'1% nel gruppo placebo. È stata osservata anche una riduzione del 5-6% dell'apolipoproteina A1 nel gruppo trattato con exemestane verso lo 0-2% del placebo. L'effetto sugli altri parametri lipidici analizzati (colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, apolipoproteina B e lipoproteina α) è stato molto simile nei due gruppi di trattamento. La significatività clinica di questi risultati non è chiara.

Nello studio IES, sono state rilevate ulcere gastriche con una frequenza più elevata nel braccio trattato con exemestane che in quello trattato con tamoxifene (0,7% verso <0,1%). La maggior parte delle pazienti in terapia con exemestane affette da ulcere gastriche ha ricevuto o aveva ricevuto in precedenza un trattamento concomitante con antinfiammatori non steroidei.

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 di segnalazione nazionale all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati condotti studi clinici con somministrazione di dosi singole di Exemestane Accord Healthcare fino a 800 mg a donne sane volontarie e fino a 600 mg al giorno a donne in post-menopausa affette da carcinoma mammario avanzato e questi dosaggi sono stati ben tollerati. Non è nota la dose singola di Exemestane Accord Healthcare che potrebbe determinare sintomi potenzialmente letali. Nel ratto e nel cane è stata osservata letalità dopo singole dosi orali equivalenti rispettivamente a 2000 e 4000 volte la dose raccomandata nell'uomo in termini di mg/m². Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. Sono indicate misure di supporto generali, incluso il monitoraggio frequente dei segni vitali e l'osservazione attenta del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore steroideo dell'aromatasi, farmaco antineoplastico.
ATC: L02BG06

Meccanismo d'azione

Exemestane Accord Healthcare è un inibitore steroideo irreversibile dell'aromatasi, strutturalmente correlato all'androstenedione (il substrato naturale dell'aromatasi). Nelle donne in post-menopausa, gli estrogeni hanno origine principalmente dalla conversione degli androgeni in estrogeni ad opera dell'aromatasi nei tessuti periferici. La deprivazione estrogenica mediante inibizione dell'aromatasi costituisce un trattamento efficace e selettivo per il carcinoma mammario ormone-dipendente nelle donne in post-menopausa. Nelle donne in post-menopausa, Exemestane Accord Healthcare per via orale ha ridotto significativamente le concentrazioni sieriche di estrogeno a partire dalla dose di 5 mg, raggiungendo una soppressione massima (>90%) con dosi di 10-25 mg. Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario trattate con una dose di 25 mg al giorno, l'intera attività aromatasica corporea è stata ridotta del 98%.

Exemestane Accord Healthcare non possiede alcuna attività progestinica o estrogenica. Soprattutto a dosi elevate è stata osservata una lieve attività androgenica, probabilmente dovuta al 17-idroderivato. Nel corso di studi condotti con dosi giornaliere multiple, Exemestane Accord Healthcare non ha dimostrato effetti rilevabili sulla biosintesi surrenalica di cortisolo o aldosterone, misurata prima e dopo lo stimolo con ACTH, dimostrando così la sua selettività per quanto riguarda gli altri enzimi coinvolti nella sintesi degli 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 di gonadotropine anche nelle donne in post-menopausa.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento adiuvante del carcinoma mammario precoce

In uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco (IES), condotto su 4724 pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario primitivo positivo ai recettori per gli estrogeni o con stato recettoriale non noto, le pazienti libere da malattia dopo una terapia adiuvante con tamoxifene di 2 o 3 anni sono state randomizzate al trattamento con Exemestane Accord Healthcare (25 mg/die) o tamoxifene (20 o 30 mg/die) per un periodo di 3 o 2 anni, in modo da arrivare a un totale di 5 anni di terapia ormonale.

IES - follow-up mediano a 52 mesi

Dopo una terapia della durata mediana 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 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene è stato associato a un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della sopravvivenza senza malattia (DFS) rispetto alla continuazione della terapia con tamoxifene. L'analisi ha dimostrato che nel periodo di studio sottoposto a osservazione, Exemestane Accord Healthcare ha ridotto del 24% il rischio di recidiva di carcinoma mammario rispetto al tamoxifene (hazard ratio: 0,76; p=0,00015). Sembra che l'effetto benefico dell'exemestane rispetto al tamoxifene per quanto riguarda la DFS non dipenda dallo stato linfonodale o dalla precedente chemioterapia.

Exemestane Accord Healthcare ha ridotto significativamente anche il rischio di carcinoma mammario controlaterale (hazard ratio: 0,57, p=0,04158).

Nell'intera popolazione di studio è stato osservato per l'exemestane un miglioramento tendenziale della sopravvivenza complessiva (222 morti) rispetto al tamoxifene (262 morti), con una hazard ratio di 0,85 (test log-rank: $p = 0,07362$), che rappresenta una riduzione del 15% del rischio di morte in favore dell'exemestane. Rispetto al tamoxifene, è stata osservata per l'exemestane una riduzione statisticamente significativa del 23% del rischio di morte (hazard ratio per la sopravvivenza complessiva di 0,77; test del chi quadrato di Wald: $p = 0,0069$) dopo correzione per i fattori prognostici prespecificati (cioè stato ER, stato linfonodale, precedente chemioterapia, uso di HRT e uso di bifosfonati).

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

Endpoint	Exemestane	Tamoxifene	Hazard Ratio (IC 95%)	Valore p*
Popolazione	Eventi/N (%)	Eventi/N (%)		
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^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 complessiva^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

*Test log-rank; pazienti ER+ = pazienti con positività ai recettori per gli estrogeni.

^aLa sopravvivenza libera da malattia è definita come la prima manifestazione di recidiva locale o metastasi, carcinoma mammario controlaterale o morte per qualsiasi causa.

^bLa sopravvivenza libera da carcinoma mammario è definita come la prima manifestazione di recidiva locale o metastasi, carcinoma mammario controlaterale o morte per carcinoma mammario.

^cLa sopravvivenza libera da metastasi è definita come la prima manifestazione di morte per metastasi o per carcinoma mammario.

^dLa sopravvivenza complessiva è definita come l'insorgenza di morte per qualsiasi causa.

Nell'analisi aggiuntiva per il sottogruppo di pazienti con stato dei recettori per gli **estrogeni** positivo o sconosciuto, l'hazard ratio non corretta per la sopravvivenza complessiva è stata pari a 0,83 (test log-rank: $p = 0,04250$), che rappresenta una riduzione del rischio di morte del 17% significativa dal punto di vista clinico e statistico.

I risultati di un sottostudio dello IES hanno dimostrato che le donne trattate con Exemestane Accord Healthcare dopo 2 o 3 anni di terapia con tamoxifene hanno manifestato una riduzione moderata della densità minerale ossea. Nello studio complessivo, l'incidenza di fratture correlate al trattamento valutata nel corso di un periodo di trattamento di 30 mesi è stata più elevata nelle pazienti trattate con Exemestane Accord Healthcare che in quelle trattate con tamoxifene (rispettivamente 4,5% e 3,3%, $p=0,038$).

I risultati di un sottostudio sull'endometrio dello IES indicano che dopo 2 anni di trattamento è stata osservata una riduzione mediana del 33% dello spessore endometriale nelle pazienti trattate con Exemestane Accord Healthcare rispetto all'assenza di variazioni osservata nelle pazienti trattate con tamoxifene. L'ispessimento endometriale riportato all'inizio del trattamento in studio è regredito fino ad una situazione normale (< 5 mm) per il 54% delle pazienti trattate con Exemestane Accord Healthcare.

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 Accord Healthcare ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di carcinoma mammario 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 carcinoma mammario (hazard ratio 0,82, $p = 0,00263$) e la sopravvivenza libera da recidiva a distanza (hazard ratio 0,85, $p = 0,02425$).

Exemestane Accord Healthcare ha anche ridotto il rischio di carcinoma mammario controlaterale, anche se l'effetto non risultava più statisticamente significativo in questo periodo di studio osservato (hazard ratio 0,74, $p = 0,12983$). Nell'intera popolazione dello studio è stato osservato un trend verso una migliore sopravvivenza globale per exemestane (373 decessi) rispetto a tamoxifene (420 decessi) con un hazard ratio pari a 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), che rappresenta una riduzione

dell'11% del rischio di decesso in favore di exemestane. Quando corretto per i fattori prognostici predeterminati (come ER status, stato linfonodale, precedente chemioterapia, uso di terapia ormonale sostitutiva e di bifosfonati), 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 nell'intera popolazione dello studio.

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.

IES 119 mesi di follow-up finale

Dopo una durata mediana della terapia di circa 30 mesi e un follow-up mediano di circa 119 mesi, i risultati hanno mostrato che il trattamento sequenziale con exemestane dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene era associato a un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della DFS rispetto alla continuazione della terapia con tamoxifene. L'analisi ha mostrato che durante il periodo di studio osservato l'exemestane ha ridotto il rischio di recidiva del cancro al seno del 14% rispetto al tamoxifene (hazard ratio 0,86, $p = 0,00393$). L'effetto benefico di exemestane versus tamoxifene rispetto alla DFS era evidente, indipendentemente dallo stato linfonodale o dalla precedente chemioterapia.

Exemestane ha anche significativamente prolungato la sopravvivenza libera da cancro del seno (hazard ratio 0,83, $p < 0,00152$) e sopravvivenza libera da recidiva (hazard ratio 0,86, $p = 0,02213$). Exemestane ha anche ridotto il rischio di cancro al seno controlaterale; tuttavia, l'effetto non era più statisticamente significativo (hazard ratio 0,75, $p = 0,10707$).

Nell'intera popolazione dello studio, la sopravvivenza complessiva non era statisticamente differente tra i due gruppi, con 467 decessi (19,9%) nel gruppo exemestane e 510 decessi (21,5%) nel gruppo tamoxifene (hazard ratio 0,91, $p = 0,15737$, non aggiustato per test multipli). Per il sottogruppo di pazienti con stato positivo o sconosciuto del recettore degli estrogeni, il rapporto di rischio generale di sopravvivenza non aggiustato era di 0,89 (test log-rank: $p = 0,07881$) nel gruppo exemestane in relazione al gruppo tamoxifene.

Nell'intera popolazione dello studio è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del 14% del rischio di morte (hazard ratio per OS 0,86; test del Wald chi quadrato: $p = 0,0257$) per exemestane rispetto al tamoxifene in caso di aggiustamento per i fattori prognostici pre-specificati

(cioè, stato di ER, stato nodale, precedente chemioterapia, uso della terapia ormonale sostitutiva e uso di bifosfonati).

Nei pazienti trattati con exemestane è stata osservata una minore incidenza di altri tumori primari (non mammari) rispetto ai pazienti trattati con solo tamoxifene (9,9% vs 12,4%).

Nello studio principale, che ha avuto un follow-up mediano in tutti i partecipanti di 119 mesi (0-163,94) e durata mediana del trattamento con exemestane di 30 mesi (0-40,41), l'incidenza delle fratture ossee è stata riportata su 169 (7,3%) pazienti nel gruppo exemestane rispetto a 122 (5,2%) pazienti nel gruppo tamoxifene (p = 0,004).

Risultati di efficacia da IES nelle Donne in Postmenopausa con Carcinoma Mammario in Stadio Precoce (ITT)				
	N. di Eventi		Hazard Ratio	
	Exemestane	Tamoxifene	Hazard Ratio	Valore p
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 34,5 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Sopravvivenza libera da cancro al seno ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Cancro al seno controlaterale	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Sopravvivenza senza recidiva ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Sopravvivenza globale ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 52 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Sopravvivenza libera da cancro al seno ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Cancro al seno controlaterale	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Sopravvivenza senza recidiva ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Sopravvivenza globale ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 87 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Sopravvivenza libera da cancro al seno ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263

Cancro al seno controlaterale	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Sopravvivenza senza recidiva ^c	353	409	0,85 ((95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Sopravvivenza globale ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Trattamento mediano di 30 mesi e follow-up mediano di 119 mesi				
Sopravvivenza libera da malattia ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Sopravvivenza libera da cancro al seno ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Cancro al seno controlaterale	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Sopravvivenza senza recidiva ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Sopravvivenza globale ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = intervallo di confidenza; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat.

a. La sopravvivenza libera da malattia è definita come la prima occorrenza di recidiva locale o distante, cancro al seno controlaterale o morte per qualsiasi causa.

b. La sopravvivenza libera da cancro al seno è definita come la prima occorrenza di recidiva locale o distante, cancro al seno controlaterale o morte per cancro al seno.

c. La sopravvivenza libera da recidiva è definita come la prima occorrenza di recidiva a distanza o morte per cancro al seno.

d. La sopravvivenza globale è definita come il verificarsi di morte per qualsiasi causa.

Trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato

In uno studio clinico randomizzato controllato con revisione paritaria, è stato dimostrato che Exemestane Accord Healthcare alla dose quotidiana di 25 mg ha ottenuto un prolungamento statisticamente significativo di sopravvivenza, tempo alla progressione (TTP) e tempo al fallimento della terapia (TTF), rispetto a un trattamento ormonale standard con megestrolo acetato, in pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario in stadio avanzato che avevano presentato progressione dopo o durante il trattamento con tamoxifene, sia come terapia adiuvante sia come trattamento di prima linea della malattia in stadio avanzato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di Exemestane Accord Healthcare compresse, l'exemestane viene assorbito rapidamente. La frazione di dose assorbita attraverso il tratto gastrointestinale è alta. La biodisponibilità assoluta nell'uomo è sconosciuta, nonostante si pensi che venga limitata da un elevato effetto di primo passaggio epatico. Un effetto simile ha prodotto nel ratto e nel cane una biodisponibilità assoluta del 5%. Dopo una dose singola di 25 mg si raggiungono livelli plasmatici

massimi di 18 ng/ml dopo 2 ore. La concomitante assunzione di alimenti aumenta la biodisponibilità del 40%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'exemestane, non corretto per la biodisponibilità orale, è di circa 20 000 l. La cinetica è lineare e l'emivita terminale di eliminazione è di 24 h. Il legame alle proteine plasmatiche è del 90% e non dipende dalla concentrazione. L'exemestane e i suoi metaboliti non si legano agli eritrociti.

L'exemestane non si accumula in modo inaspettato dopo somministrazione ripetuta.

Eliminazione

L'exemestane è metabolizzato mediante ossidazione del gruppo metilenico in posizione 6 ad opera dell'isoenzima CYP3A4 e/o tramite riduzione del gruppo 17-cheto ad opera dell'aldochetoreductasi, seguita da coniugazione. La clearance dell'exemestane, non corretta per la biodisponibilità orale, è di circa 500 l/ora.

I metaboliti sono inattivi o meno attivi del farmaco originario nell'inibire l'aromatasi.

La quantità di farmaco immodificato escreto con le urine è l'1% della dose. Nelle feci e nelle urine, sono stati eliminati in una settimana quantitativi uguali (40%) di exemestane radiomarcato con ¹⁴C.

Popolazioni particolari di pazienti

Età

Non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra esposizione sistemica a Exemestane Accord Healthcare ed età delle pazienti.

Danno renale

In pazienti con insufficienza renale grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min), l'esposizione sistemica all'exemestane è stata 2 volte superiore a quella riscontrata nelle volontarie sane.

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

Compromissione epatica

In pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave, l'esposizione all'exemestane è 2-3 volte più elevata rispetto a quella riscontrata nelle volontarie sane. In considerazione del profilo di sicurezza dell'exemestane, non si ritiene necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicologia: gli effetti osservati negli studi di tossicità cronica nel ratto e nel cane, come per esempio quelli sugli organi della riproduzione e sugli organi accessori, sono in genere attribuibili all'attività farmacologica dell'exemestane. Altri effetti tossicologici (su fegato, reni 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 di ratto e nel test nel micronucleo nel topo. Nonostante l'exemestane abbia mostrato un effetto clastogeno nei linfociti in vitro, esso non è stato clastogeno in due studi in vivo.

Tossicità riproduttiva: l'exemestane è risultato embriotossico nel ratto e nel coniglio a livelli di esposizione sistemica simili a quelli ottenuti nell'uomo alla dose di 25 mg/die. Non c'è stata evidenza di teratogenicità.

Cancerogenicità: in uno studio di cancerogenicità di due anni in ratti femmine non sono stati osservati tumori correlati al trattamento. Nei ratti maschi, lo studio è stato terminato la settimana 92 a causa di morte precoce dovuta a nefropatia. In uno studio di cancerogenicità di due anni nel topo, è stato osservato un aumento dell'incidenza di neoplasmi epatici in entrambi i sessi in seguito a somministrazione di dosi medie ed elevate (150 e 450 mg/kg/die). Si ritiene che l'effetto sia correlato all'induzione di enzimi microsomiali epatici, un effetto osservato nel topo ma non negli studi clinici. Nei topi maschi è stato osservato anche un aumento dell'incidenza di adenomi tubulari renali in seguito alla somministrazione della dose elevata (450 mg/kg/die). Questa variazione è considerata specifica di specie e sesso e si è manifestata a dosi che corrispondono a un'esposizione 63 volte più elevata di quella prodotta nell'uomo alla dose terapeutica. Nessuno di questi effetti osservati viene considerato clinicamente rilevante per il trattamento di pazienti con exemestane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Amido di 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 alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Exemestane Accord Healthcare 25 mg compresse è confezionato in blister bianchi opachi di PVC/PVdC-alluminio.

Confezioni:

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 e 120 compresse in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319,
Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

“25 mg compresse rivestite con film”, 15 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900019

“25 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900021

“25 mg compresse rivestite con film”, 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900033

“25 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900045

“25 mg compresse rivestite con film”, 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900058

“25 mg compresse rivestite con film”, 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900060

“25 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900072

“25 mg compresse rivestite con film”, 120 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n.: 040900084

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 7 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO