

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Exemestano Devatis

Composizione

Principi attivi

Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-diene-3,17-dione).

Sostanze ausiliarie

Mannitolo, crospovidone, carbossimetilamido sodico (tipo A) (corrisponde a 0,1 mg di sodio), ipromellosa, polisorbato 80, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresse rivestite con film da 25 mg.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Trattamento adiuvante di donne in postmenopausa con carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale, positivo ai recettori degli estrogeni o del progesterone o con stato recettoriale non noto, dopo almeno due anni di terapia adiuvante iniziale con tamoxifene.

Trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato in donne in postmenopausa naturale o indotta dopo progressione in corso di trattamento antiestrogenico.

Exemestano Devatis è indicato anche come trattamento ormonale di terza scelta del carcinoma mammario in stadio avanzato in donne in postmenopausa naturale o indotta dopo progressione in corso di trattamento con antiestrogeni, inibitori dell'aromatasi non steroidei o progestinici.

Posologia/impiego

Posologia abituale

La posologia raccomandata di Exemestano Devatis è di 1 compressa rivestita con film da 25 mg 1 volta al giorno.

Durata della terapia

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale, il trattamento con Exemestano Devatis deve essere proseguito fino al completamento di una terapia ormonale adiuvante di 5 anni o alla ricomparsa del tumore.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato, il trattamento con Exemestano Devatis deve essere proseguito fino all'evidenza di progressione del tumore.

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica o renale

Non è necessario alcun adeguamento della dose in caso di insufficienza epatica da moderata a grave o di insufficienza renale grave (clearance della creatinina [Cl_{CR}] 10-30 ml/min) (cfr. anche «Farmacocinetica: Cinetica di gruppi di pazienti speciali»). Non sono disponibili esperienze in pazienti con insufficienza renale terminale ($Cl_{CR} < 10$ ml/min).

Pazienti anziani

Non è necessario alcun adeguamento della dose nelle pazienti anziane.

Bambini e adolescenti

Exemestano non è destinato all'uso in pediatria.

Modo di somministrazione

L'assunzione deve avvenire dopo un pasto, sempre all'incirca alla stessa ora del giorno.

Controindicazioni

Exemestano Devatis è controindicato in

- donne con ipersensibilità nota al principio attivo o a una delle sostanze ausiliarie;
- donne in stato ormonale premenopausale;
- donne in gravidanza o che allattano.

Avvertenze e misure precauzionali

Prima di iniziare la terapia, nelle pazienti in stato postmenopausale dubbio è necessario determinare i valori di LH, FSH e/o estradiolo al fine di stabilire con chiarezza lo stato menopausale.

Exemestano non deve essere somministrato insieme a medicinali contenenti estrogeni, perché questi possono annullare l'effetto farmacologico dell'exemestano.

Non sono disponibili esperienze in pazienti con insufficienza renale terminale ($Cl_{CR} < 10$ ml/min).

Exemestano causa una marcata riduzione degli estrogeni, pertanto è prevedibile una riduzione della densità ossea. Nelle donne con osteoporosi o a rischio di osteoporosi, il trattamento adiuvante con exemestano deve includere la determinazione della densità ossea (*Bone Mineral Density*, BMD) mediante densitometria ossea all'inizio del trattamento e, successivamente, a intervalli regolari. Se del caso, occorre considerare l'istituzione e l'attento monitoraggio di una profilassi o di un trattamento dell'osteoporosi.

La BMD deve essere determinata prima di passare dal trattamento con tamoxifene a un inibitore dell'aromatasi. Se la BMD è nella norma, si raccomanda una profilassi dell'osteoporosi con calcio e vitamina D come parte dell'alimentazione o sotto forma di sostituzione. Nei pazienti con osteopenia, la BMD deve inoltre essere controllata ogni 1-2 anni; nei pazienti con osteoporosi deve essere istituita una terapia aggiuntiva con bifosfonati.

Prima di iniziare il trattamento con un inibitore dell'aromatasi dovrebbe essere considerata la determinazione di routine dei livelli di 25-idrossi-vitamina D, data l'alta prevalenza di gravi carenze nelle donne con carcinoma mammario in stadio iniziale (Early Breast Cancer, EBC). Le donne con carenza di vitamina D devono ricevere una supplementazione di vitamina D.

Nel quadro della terapia adiuvante del carcinoma mammario è stato osservato un numero di infarti miocardici più alto con exemestano che con tamoxifene. Attualmente non si può escludere che si tratti di un reperto accidentale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Interazioni

In vitro, è stato dimostrato che l'exemestano è metabolizzato dal CYP3A4 e dalle aldochetoreduktasi e che non inibisce alcuno dei principali isoenzimi del CYP. In uno studio di interazione con ketoconazolo (inibitore del CYP3A4), non sono emersi effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di exemestano. In uno studio di interazione con rifampicina (un potente induttore del CYP3A4) è stata osservata una riduzione significativa dell'AUC e della C_{max} dell'exemestano, che tuttavia non ha influito sull'effetto dell'exemestano (riduzione del livello di estrogeni). Pertanto, non è necessario alcun adeguamento della dose.

I preparati contenenti estrogeni possono annullare l'effetto farmacologico di Exemestano Devatis.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'utilizzo di exemestano in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti nocivi sul feto (cfr. «Dati preclinici»). Exemestano Devatis è destinato unicamente al trattamento di donne in postmenopausa ed è pertanto controindicato per l'utilizzo in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'exemestano sia escreto nel latte materno. Exemestano Devatis non deve essere somministrato a donne in fase di allattamento.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

In associazione all'uso di exemestano sono stati riportati stordimento, sonnolenza, astenia e vertigini. Pertanto, le pazienti devono essere avvertite della potenziale compromissione delle capacità fisiche e/o mentali necessarie per utilizzare macchine o guidare veicoli.

Effetti indesiderati

Gli eventi indesiderati più comuni nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale sono stati vampate di calore (21.8%), dolore articolare (17.6%) e stanchezza (16.3%). Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato, gli effetti più comuni sono stati aumenti dei valori epatici (0.7-34.6%), vampate di calore (15.8-31.1%), nausea (14.2-26.2%) e stanchezza (9.5-24.4%). Il tasso di interruzioni a causa di eventi indesiderati negli studi è stato del 7.4% nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale e del 2.8% nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato.

La maggior parte degli effetti indesiderati è riconducibile alla deprivazione di estrogeni (ad es. le vampate di calore).

Gli effetti indesiderati devono essere classificati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza secondo la seguente convenzione: «molto comune» ($\geq 1/10$), «comune» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «non comune» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «raro» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), «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.

Comune: trombocitopenia.

Non nota: conta dei linfociti diminuita.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità*.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: appetito aumentato, appetito ridotto, ipercolesterolemia.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: depressione (6.2-13.3%), insonnia (10.5-12.9%).

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea (9.5-13.6%), capogiro (8.4-11.5%).

Comune: sindrome del tunnel carpale, parestesia.

Non comune: neuropatia periferica.

Raro: sonnolenza.

Patologie cardiache

Non comune: infarto miocardico.

Patologie vascolari

Molto comune: vampate di calore (15.8-31.1%).

Comune: ipertensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (8.9-26.2%), dolore addominale (6.2-10.3%).

Comune: vomito, stipsi, diarrea, dispepsia.

Non comune: ulcere gastriche.

Patologie epatobiliari

Raro: epatite inclusa epatite colestatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: sudorazione aumentata (7.8-12%).

Comune: eruzione cutanea, alopecia, orticaria*, prurito*.

Raro: pustolosi esantematica acuta generalizzata*.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: dolore articolare e muscoloscheletrico (inclusi artralgia (4.8-17.6%) e, meno comunemente, dolore dorsale (4.6-10.5%), dolore agli arti, osteoartrite, artrite, dolore muscolare e rigidità articolare).

Comune: frattura ossea, osteoporosi.

Non comune: dito a scatto*.

Raro: tenosinovite stenosante*.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: emorragia vaginale.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: stanchezza (9.5-24.4%), dolore (1.3-16.4%).

Comune: edema periferico, astenia.

Esami diagnostici

Molto comune: aumento dei valori delle transaminasi (1.1-32.3%), iperbilirubinemia (1.7-12.8%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (0.7-34.6%).

*Effetti indesiderati provenienti dall'osservazione post-marketing

Descrizione di specifici effetti indesiderati e informazioni supplementari

Un'occasionale diminuzione dei linfociti è stata osservata in poco meno del 20% delle pazienti con carcinoma mammario in stadio avanzato trattate con exemestano, soprattutto in pazienti che già presentavano una linfopenia. Tuttavia, la conta media dei linfociti non si è modificata in misura significativa nel corso del tempo e non è stato osservato un aumento corrispondente di infezioni virali. Questo effetto non è stato osservato in pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale.

Nello studio IES, la frequenza di eventi cardiaci ischemici è stata del 4.5% nel braccio exemestano e del 4.2% nel braccio tamoxifene. Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda i singoli eventi cardiovascolari, inclusi ipertensione (9.9% vs. 8.4%), infarto miocardico (0.6% vs. 0.2%) o insufficienza cardiaca (1.1% vs. 0.7%).

Nello studio IES, l'ipercolesterolemia è stata più comune con exemestano che con tamoxifene (3.7% vs. 2.1%).

Rispetto al tamoxifene, nello studio IES si sono manifestate più ulcere gastriche nel braccio di trattamento con exemestano (0.7% vs. <0.1%). La stragrande maggioranza delle pazienti con ulcere gastriche trattate con exemestano riceveva trattamento concomitante con antinfiammatori non steroidei e/o aveva un'anamnesi di ulcere.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non sono disponibili esperienze di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, la paziente deve essere attentamente monitorata e, se necessario, ricevere trattamento sintomatico. Negli studi clinici, sono state somministrate dosi singole fino a 1'200 mg, equivalenti all'assunzione concomitante di 48 compresse, senza che fosse osservata una tossicità rilevante.

Proprietà/effetti

Codice ATC

L02BG06

Meccanismo d'azione/Farmacodinamica

Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-diene-3,17-dione), il principio attivo di Exemestano Devatis, è un inattivatore steroideo irreversibile dell'aromatasi strutturalmente simile al substrato naturale androstenedione.

La deprivazione di estrogeni rappresenta un trattamento altamente efficace e selettivo per le donne in postmenopausa con carcinoma mammario ormono-dipendente. Nelle donne in menopausa, la sintesi degli estrogeni avviene principalmente nei tessuti periferici. In questo processo, gli androgeni vengono convertiti in estrogeni dall'enzima aromatasi.

L'effetto di Exemestano Devatis è dato dal legame irreversibile al centro attivo dell'aromatasi, che porta all'inibizione dell'aromatasi. È stato dimostrato che nelle donne in postmenopausa le concentrazioni sieriche di estrogeni si riducono in misura significativa a partire da 5 mg di exemestano, per raggiungere la massima soppressione, di oltre il 90%, con un dosaggio giornaliero di 10-25 mg. Questo effetto è mantenuto per circa 5-7 giorni. Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario, la somministrazione giornaliera di 25 mg ha ridotto l'attività complessiva dell'aromatasi del 98%.

Exemestano Devatis non ha effetti progestinici o estrogenici. Una lieve attività androgenica, probabilmente dovuta al 17-idro derivato, è stata osservata soprattutto a dosi elevate (≥400 mg).

Non è stata osservata una soppressione della sintesi degli steroidi a livello della corteccia surrenale. Non è necessaria la sostituzione dei glucocorticoidi o mineralcorticoidi.

Un lieve aumento dose-indipendente dei livelli sierici di LH e FSH è probabilmente il risultato di un feedback dell'ipofisi che, nelle donne in postmenopausa, è stimolata dalla diminuzione dei livelli di estrogeni a secernere gonadotropine.

Efficacia clinica

Trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase iniziale

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (*Intergroup Exemestane Study, IES*), 4'724 donne in postmenopausa con carcinoma mammario primitivo (stato recettoriale: estrogeno-positivo o non noto) hanno ricevuto, dopo 2-3 anni di trattamento adiuvante con tamoxifene, exemestano (25 mg/giorno) o tamoxifene (20 o 30 mg/giorno) per altri 2-3 anni, per una durata complessiva della terapia ormonale di 5 anni.

Dopo una durata media del trattamento di 30 mesi e una durata media del follow-up di 52 mesi, è stato osservato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia (*Disease-Free Survival, DFS*), con un hazard ratio di 0.76 (95% IC 0.67-0.88); $p=0.00015$. In termini di sopravvivenza globale (*Overall Survival, OS*), è stato riscontrato un vantaggio numerico ma statisticamente non significativo, con 222 casi di morte vs. 262 (hazard ratio 0.85 (95% IC 0.71-1.02); $p=0.07$). Dopo 87 mesi, l'hazard ratio per la DFS era di 0.84, (95% IC 0.75-0.94); $p=0.002$, mentre per quanto riguarda l'OS sono stati registrati 373 casi di morte vs. 420 (hazard ratio 0.89 (95% IC 0.77-1.02); $p=0.08972$). Dopo 119 mesi, l'hazard ratio per la DFS era di 0.86, (95% IC 0.77-0.95); $p=0.00393$, mentre per quanto riguarda l'OS sono stati registrati 467 casi di morte vs. 510 (hazard ratio 0.91 (95% IC 0.81-1.04); $p=0.15737$).

I risultati di un sottostudio sulle ossa hanno evidenziato una riduzione della densità ossea (BMD) durante la terapia con exemestano. Nello studio principale, con un follow-up mediano di 119 mesi in tutti i partecipanti (0- 163.94) e una durata mediana del trattamento con exemestano di 30 mesi (0-40.41) è stata riportata un'incidenza di fratture ossee in 169 (7.3%) pazienti nel gruppo exemestano, contro 122 (5.2%) pazienti nel gruppo tamoxifene ($p=0.004$).

Trattamento del carcinoma mammario in stadio avanzato

In uno studio clinico controllato, randomizzato, condotto in 763 pazienti in postmenopausa (delle quali 361 trattate con exemestano) con progressione del carcinoma mammario metastatico dopo una precedente terapia con tamoxifene (adiuvante o nel setting avanzato), exemestano 25 mg/giorno è stato confrontato con megestrolo acetato 160 mg/giorno. Il tasso di risposta è stato del 15.0% per exemestano vs. 12.4% per megestrolo acetato (non significativo). Per quanto riguarda le variabili dipendenti dal tempo, nel gruppo exemestano è stato osservato un prolungamento statisticamente significativo rispetto al gruppo megestrolo acetato della durata della sopravvivenza ($p=0.039$), del

tempo alla progressione (*Time To Progression*, TTP) (20.3 vs. 16.6 settimane, $p=0.037$) e del tempo al fallimento della terapia (*Time to Treatment Failure*, TTF) (16.3 vs. 15.7 settimane, $p=0.042$).

Farmacocinetica

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento dell'exemestano è rapido e ammonta almeno al 42%. Esiste un effetto di primo passaggio. Con una singola dose postprandiale da 25 mg, valori di picco plasmatico medi di 18 ng/ml vengono raggiunti entro 2 ore dalla somministrazione.

L'assunzione concomitante di un pasto ricco di grassi incrementa l'assorbimento e aumenta i livelli plasmatici fino al 40%.

Distribuzione

L'exemestano presenta un ampio volume di distribuzione ed è estensivamente distribuito nei tessuti periferici. Il legame alle proteine plasmatiche è di ca. il 90% (legame idrofobico) e la frazione legata è indipendente dalla concentrazione totale. La distribuzione dell'exemestano e dei suoi metaboliti nelle cellule del sangue è trascurabile.

Metabolismo

La clearance epatica dell'exemestano è elevata. La biotrasformazione avviene mediante ossidazione del gruppo metilenico in posizione 6 della struttura steroidea di base ad opera dell'isoenzima CYP3A4 e/o mediante riduzione del gruppo 17-cheto ad opera delle aldochetoreduktasi.

Ne consegue la formazione di numerosi metaboliti secondari, ciascuno dei quali rappresenta una piccola parte della dose totale. Per quanto riguarda l'inibizione dell'attività dell'aromatasi, i metaboliti sono inattivi o meno attivi del composto progenitore.

Eliminazione

Dopo aver raggiunto il picco plasmatico, i livelli plasmatici dell'exemestano diminuiscono ripetutamente in modo esponenziale, con un'emivita plasmatica di circa 24 ore. I metaboliti sono escreti in parti quasi uguali nelle feci (42.1%) e nelle urine (42.2%). Dopo la somministrazione orale di una singola dose radiomarcata di exemestano si è osservato che l'eliminazione dei prodotti della degradazione del medicamento era quasi del tutto completa dopo una settimana. Meno dell'1% della dose è escreto in forma immodificata nelle urine.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica è dose-lineare. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta di 25 mg, le concentrazioni plasmatiche del medicamento immodificato sono state leggermente inferiori a quelle osservate dopo una singola dose.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Disturbi della funzionalità epatica

La farmacocinetica dell'exemestano è stata esaminata in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave. Dopo l'assunzione di exemestano, l'esposizione sistemica nelle pazienti con insufficienza epatica è stata 2-3 volte più alta di quella osservata nei volontari sani. Tuttavia, come per l'insufficienza renale, le conseguenze terapeutiche delle differenze osservate dovrebbero essere minime.

Disfunzioni renali

La farmacocinetica dell'exemestano è stata esaminata in pazienti con insufficienza renale grave (Cl_{CR} 10-30 ml/min). In queste pazienti è stato constatato che l'esposizione sistemica all'exemestano dopo una singola dose di exemestano è ca. due volte più alta di quella osservata nei volontari sani. Poiché nell'uomo è stata osservata una buona tollerabilità a dosi fino a 8 volte più alte di quella raccomandata, non sembra sussistere la necessità di un adeguamento della dose in caso di insufficienza renale.

Pazienti anziani

Non è stata osservata un'associazione significativa tra l'esposizione sistemica all'exemestano e l'età delle pazienti.

Dati preclinici

Genotossicità

L'exemestano non è risultato genotossico nei batteri (test di Ames), in cellule V79 di criceto cinese, in epatociti di ratto o al test del micronucleo di topo. L'effetto clastogenico dell'exemestano riscontrato *in vitro* sui linfociti non è stato osservato in due studi condotti in condizioni *in vivo*.

Cancerogenicità

Nel corso di uno studio di cancerogenicità della durata di 2 anni condotto in ratti femmina non sono stati osservati tumori correlati al trattamento. Nei ratti maschi lo studio si è concluso alla Settimana 92 a causa della morte prematura degli stessi per nefropatia cronica. Nel corso di uno studio di cancerogenicità della durata di 2 anni condotto nei topi è stato osservato un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche in entrambi i sessi a dosaggi medi ed elevati (150 e 450 mg/kg/giorno). Questa osservazione potrebbe essere correlata all'induzione di enzimi microsomiali epatici. Questo effetto è stato osservato solo nei topi, ma non negli studi clinici. A dosaggio elevato (450 mg/kg/giorno), nei topi maschi è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenomi dei tubuli renali. Tale modificazione è specie- e sesso-specifica ed è stata osservata con l'esposizione a una dose che corrisponde a 63 volte l'esposizione alla dose terapeutica umana. Nessuno degli effetti menzionati è clinicamente rilevante in relazione al trattamento delle pazienti con exemestano.

Tossicità per la riproduzione

L'exemestano è risultato embriotossico, fetotossico e abortivo in studi sulla funzione riproduttiva condotti nel ratto e nel coniglio. Quando l'exemestano è stato utilizzato nei ratti da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino al 15° o 20° giorno di gestazione, con ripresa per i 21 giorni di allattamento, è stato riscontrato un aumento del peso della placenta a partire da una dose di 4 mg/kg/giorno. Dosi a partire da 20 mg/kg/giorno hanno inoltre prodotto un aumento dei riassorbimenti, una diminuzione del numero dei feti vivi, una riduzione del peso fetale, un ritardo dell'ossificazione, un prolungamento della gestazione e parti anormali o difficili. L'uso di exemestano nei conigli durante l'organogenesi a una dose di 90 mg/kg/giorno ha portato ad una diminuzione del peso della placenta. A 270 mg/kg/giorno e in presenza di tossicità materna sono stati altresì riscontrati aborti spontanei, aumento dei riassorbimenti e riduzione del peso fetale. L'uso di exemestano in ratti o coniglie gravide durante l'organogenesi a una dose pari rispettivamente a 810 e 270 mg/kg/giorno non ha portato a malformazioni.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Nessuna nota.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare a 15-30°C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

65909 (Swissmedic).

Confezioni

Compresse rivestite con film da 25 mg: 30 e 100 [B].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Gennaio 2023.