

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exemestaan Sandoz 25 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg exemestaan

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de markering 'E25' aan één kant en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Exemestaan Sandoz 25 mg is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met vroegstadium oestrogeenreceptorpositieve invasieve borstkanker, na een initiële adjuvante therapie van 2-3 jaar met tamoxifen.

Exemestaan Sandoz 25 mg is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde borstkanker bij vrouwen met een natuurlijke of geïnduceerde postmenopauze bij wie progressie is opgetreden na antioestrogeentherapie. De werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met een negatieve oestrogeenreceptorstatus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en oudere mensen

De aanbevolen dosering Exemestaan Sandoz 25 mg is één 25 mg tablet eenmaal daags na een maaltijd.

Bij patiënten met vroegstadium borstkanker, dient de behandeling met Exemestaan Sandoz 25 mg te worden voortgezet tot afronding van de vijfjarige gecombineerde sequentiële adjuvante hormoontherapie (tamoxifen gevolgd door Exemestaan Sandoz 25 mg), of eerder als de tumor terugkeert.

Bij patiënten met gevorderde borstkanker moet de behandeling met Exemestaan Sandoz 25 mg worden voortgezet tot tumorprogressie is aangetoond.

Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Er zijn geen doseringsaanpassingen nodig voor patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen wordt niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Exemestaan Sandoz 25 mg is gecontraïndiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ook is Exemestaan Sandoz 25 mg gecontraïndiceerd bij premenopauzale vrouwen, bij zwangere vrouwen of bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exemestaan dient niet te worden toegediend aan vrouwen met een premenopauzale endocriene status. Daarom moet, wanneer dit klinisch van toepassing is, de postmenopauzale toestand eerst worden vastgesteld door het bepalen van de spiegels van de LH, FSH en oestradiol.

Exemestaan moet met zorgvuldigheid worden toegepast bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

Exemestaan is een verboden bestanddeel dat tot een positieve uitslag kan leiden bij doping controle.

Exemestaan is een sterk oestrogeenverlagend middel en er is een afname van de minerale botdichtheid en een toename in de frequentie van fractures waargenomen na toediening (zie rubriek 5.1). Aan het begin van adjuvante therapie met exemestaan dienen vrouwen die lijden aan of een risico hebben op osteoporose een beoordeling te krijgen van de initiële minerale botdichtheid, gebaseerd op de huidige klinische richtlijnen en praktijk. Patiënten met een gevorderde ziekte moeten hun minerale botdichtheid laten bepalen op een 'case-by-case' basis. Hoewel er niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de therapeutische effecten bij de behandeling van het verlies aan minerale botdichtheid veroorzaakt door exemestaan aan te tonen, dienen patiënten die met exemestaan worden behandeld zorgvuldig te worden gemonitord en dient bij risicopatiënten een behandeling voor of profylaxe van osteoporose te worden gestart.

Routinematige beoordeling van 25-hydroxyvitamine D spiegels vóór de start van de behandeling met een aromataseremmer dient te worden overwogen, vanwege de hoge prevalentie van ernstige deficiëntie bij vrouwen met vroegstadium borstkanker. Vrouwen met vitamine D-deficiëntie dienen vitamine D suppletie te krijgen.

Exemestaan Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro is aangetoond dat dit geneesmiddel wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) 3A4 en aldoketoreductasen (zie rubriek 5.2) en dat het geen van de belangrijkste CYP iso-enzymen remt. In

een klinische farmacokinetische studie is aangetoond dat de specifieke remming van CYP 3A4 door ketoconazol geen significante invloed had op de farmacokinetiek van exemestaan.

In een interactiestudie met rifampicine, een potente CYP 3A4 inductor, in een dosering van 600 mg per dag en een éénmalige dosis van 25 mg exemestaan, werd de AUC van exemestaan verlaagd met 54% en de C_{max} met 41%. Aangezien de klinische relevantie van deze interactie niet is beoordeeld, kan het gelijktijdig toedienen van middelen zoals rifampicine, anticonvulsiva (bijv. fenytoïne en carbamazepine) en kruidenpreparaten die hypericum perforatum (St. Janskruid) bevatten, waarvan bekend is dat zij CYP3A4 induceren, de effectiviteit van exemestaan verminderen. Exemestaan dient met voorzichtigheid te worden toegepast met geneesmiddelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een kleine therapeutische breedte hebben. Er is geen klinische ervaring in het gelijktijdige gebruik van exemestaan en andere anti-kanker geneesmiddelen.

Exemestaan mag niet tegelijk worden toegediend met oestrogeenbevattende geneesmiddelen, aangezien deze de farmacologische werking teniet zouden doen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling van zwangere vrouwen aan exemestaan. Onderzoek bij dieren toonde reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Exemestaan is daarom gecontraïndiceerd bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exemestaan overgaat in de borstvoeding. Exemestaan mag niet worden gebruikt door vrouwen tijdens de periode van borstvoeding geven.

Vruchtbare of vrouwen in de perimenopauze

De arts dient te overleggen over de noodzaak van adequate contraceptie met vrouwen die zwanger zouden kunnen worden en, zolang de postmenopauze nog niet volledig is bereikt, met vrouwen in de perimenopauze of vrouwen die recentelijk in de postmenopauze zijn gekomen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn gevallen van sufheid, slaperigheid, asthenie en duizeligheid gerapporteerd tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Er dient aan patiënten verteld te worden dat, indien deze verschijnselen zich voordoen, hun fysieke en/of mentale vaardigheden die nodig zijn om machines te bedienen of auto te rijden, verminderd kunnen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Bij alle klinische studies, die waren uitgevoerd met exemestaan bij een standaarddosis van 25 mg/dag, werd exemestaan over het algemeen goed verdragen en de bijwerkingen waren over het algemeen licht tot matig.

Het percentage patiënten dat voortijdig stopte vanwege bijwerkingen, bedroeg 7,4% bij patiënten met vroegstadium borstkanker die een adjuvante behandeling kregen met exemestaan na een initiële

adjuvante therapie met tamoxifen. De meest gemelde bijwerkingen waren opvliegers (22%), gewrichtspijn (18%) en vermoeidheid (16%).

Het percentage dat voortijdig stopte vanwege bijwerkingen, bedroeg 2,8% in de gehele patiëntenpopulatie met gevorderde borstkanker. De vaakst gemelde bijwerkingen waren opvliegers (14%) en misselijkheid (12%).

De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan de normale farmacologische consequenties van het verlies aan oestrogenen (bv. opvliegers).

De gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken en uit post-marketing ervaring zijn hieronder per orgaansysteem en per frequentie opgesomd.

De frequenties worden weergegeven als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | |
|--|---|
| Bloed – en lymfestelselaandoeningen: | |
| Soms | Leukopenie ^(**) |
| Zelden | Trombocytopenie ^(**) |
| Niet bekend | Verminderd aantal lymfocyten ^(**) |
| Immuunsysteemaandoeningen: | |
| Soms | Overgevoeligheid |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen: | |
| Vaak | Anorexia |
| Psychische stoornissen: | |
| Zeer vaak | Slapeloosheid |
| Vaak | Depressie |
| Zenuwstelselaandoeningen: | |
| Zeer vaak | Hoofdpijn |
| Vaak | Duizeligheid, carpaal tunnelsyndroom, paresthesie |
| Soms | Slaperigheid |
| Bloedvataandoeningen: | |
| Zeer vaak | Opvliegers |
| Maagdarmstelselaandoeningen: | |
| Zeer vaak | Misselijkheid |
| Vaak | Buikpijn, braken, obstipatie, dyspepsie, diarree |
| Lever- en galaandoeningen: | |

| | |
|---|--|
| <i>Soms</i> | Hepatitis ^(†) , cholestatische hepatitis ^(†) , toegenomen leverenzymen ^(†) , toegenomen bilirubine in het bloed ^(†) , verhoogd bloedalkalinefosfatase ^(†) |
| Huid- en onderhuidaandoeningen: | |
| <i>Zeer vaak</i> | Verhoogde transpiratie |
| <i>Vaak</i> | Huiduitslag, haaruitval, urticaria, pruritus |
| <i>Soms</i> | Acute, gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose ^(†) |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: | |
| <i>Zeer vaak</i> | Gewrichts- en skeletspierpijn ^(*) |
| <i>Vaak</i> | Osteoporose, fractuur |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: | |
| <i>Zeer vaak</i> | Vermoeidheid |
| <i>Vaak</i> | Pijn, perifeer oedeem |
| <i>Soms</i> | Asthenie |

(*) inclusief: gewrichtspijn, en minder frequent pijn in ledematen, artrose, rugpijn, gewrichtsontsteking, myalgie en stijve gewrichten.

(**) Bij patiënten met gevorderde borstkanker zijn trombocytopenie en leukopenie zelden gerapporteerd. Bij ongeveer 20% van de patiënten die met exemestaan behandeld werden, werd een incidentele afname in het aantal lymfocyten waargenomen, in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande lymfopenie. De gemiddelde lymfocytenwaarden veranderden in de tijd bij deze patiënten echter niet significant en er werd geen overeenkomstige toename in virusinfecties waargenomen. Deze effecten zijn niet waargenomen bij studies van patiënten met vroegstadium borstkanker.

^(†) De frequentie is berekend door middel van de regel 3/X.

De onderstaande tabel toont de frequentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen en ziekten die, ongeacht het causale verband, in een studie naar vroegstadium borstkanker (IES) gemeld zijn bij patiënten gedurende en tot 30 dagen na het staken van de behandeling.

| Bijwerkingen en ziekten | Exemestaan (N=2249) | Tamoxifen (N=2279) |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Opvliegers | 491 (21,8%) | 457 (20,1%) |
| Vermoeidheid | 367 (16,3%) | 344 (15,1%) |
| Hoofdpijn | 305 (13,6%) | 255 (11,2%) |
| Slapeloosheid | 290 (12,9%) | 204 (9,0%) |
| Verhoogde transpiratie | 270 (12,0%) | 242 (10,6%) |
| Gynaecologisch | 235 (10,5%) | 340 (14,9%) |
| Duizeligheid | 224 (10,0%) | 200 (8,8%) |
| Misselijkheid | 200 (8,9%) | 208 (9,1%) |
| Osteoporose | 116 (5,2%) | 66 (2,9%) |
| Vaginale bloeding | 90 (4,0%) | 121 (5,3%) |
| Overige primaire kankervormen | 84 (3,6%) | 125 (5,5%) |
| Braken | 50 (2,2%) | 54 (2,4%) |
| Stoornis van gezichtsvermogen | 45 (2,0%) | 53 (2,3%) |

| | | |
|--------------------------|-----------|-----------|
| Trombo-embolie | 16 (0,7%) | 42 (1,8%) |
| Osteoporotische fractuur | 14 (0,6%) | 12 (0,5%) |
| Myocardinfarct | 13 (0,6%) | 4 (0,2%) |

In de IES-studie bedroeg de frequentie van ischemische cardiale voorvallen in de exemestaan- en de tamoxifenarm respectievelijk 4,5% versus 4,2%. Er werd geen significant verschil waargenomen voor elk individueel cardiovasculair voorval waaronder hypertensie (9,9% versus 8,4%), myocard-infarct (0,6% versus 0,2%) en hartfalen (1,1% versus 0,7%).

In de IES-studie werd exemestaan geassocieerd met een grotere incidentie van hypercholesterolemie vergeleken met tamoxifen (3,7% versus 2,1%).

In een apart, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met vroegstadium borstkanker met laag risico, behandeld met exemestaan (N=73) of placebo (N=73) gedurende 24 maanden, werd exemestaan geassocieerd met een gemiddeld 7-9% afname van plasma HDL-cholesterol versus een 1% toename in de placebogroep. Er was ook een 5-6% afname in apolipoproteïne A1 in de exemestaangroep versus 0-2% in de placebogroep. Het effect op de gemeten andere lipide-parameters (totaal cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, apolipoproteïne-B en apolipoproteïne-a) was vergelijkbaar in beide groepen. De klinische significantie van deze resultaten is niet duidelijk.

In de IES-studie werd in vergelijking tot de tamoxifenarm een hoger percentage maagzweren waargenomen in de exemestaanarm (0,7% versus <0,1%). De meerderheid van de exemestaanpatiënten met een maagzweer kreeg gelijktijdig een behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en/of had een voorgeschiedenis van maagzweren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische studies met exemestaan kreeg een groep gezonde vrouwelijke vrijwilligers een eenmalige dosis tot 800 mg, en een groep postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker een dagelijkse dosis tot 600 mg. Deze doseringen werden goed verdragen. De enkelvoudige dosis exemestaan die zou kunnen resulteren in levensbedreigende symptomen is niet bekend. Bij ratten en honden werd een éénmalige orale letale dosering vastgesteld, equivalent aan respectievelijk 2000 en 4000 maal de aanbevolen menselijke dosering op een mg/m² basis. Er is geen specifieke antistof voor overdosering en behandeling dient symptomatisch te zijn. Algemene ondersteunende maatregelen, inclusief frequente controles van de vitale functies en zorgvuldige observatie van de patiënt, zijn noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: steroïdale aromatase remmer; antineoplasticum.

ATC: L02BG06.

Exemestaan is een irreversibele, steroïdale aromataseremmer, structureel verwant aan het natuurlijke substraat androsteendion. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen voornamelijk geproduceerd door omzetting van androgenen in oestrogenen door het enzym aromatase in de perifere weefsels. Een tekort aan oestrogenen door aromataseremming is een effectieve en selectieve behandeling voor hormoongevoelige borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagt exemestaan per os de serum oestrogeenconcentraties significant vanaf een dosering van 5 mg, en geeft een maximale suppressie (>90%) bij een dosis van 10-25 mg. Bij postmenopauzale borstkankerpatiënten die dagelijks met de 25 mg dosis werden behandeld, werd de aromatase-activiteit in het gehele lichaam met 98% verminderd.

Exemestaan heeft geen enkele progestagene of oestrogene activiteit. Een geringe androgene activiteit, waarschijnlijk veroorzaakt door het 17-hydro-derivaat, is waargenomen, voornamelijk in hoge doseringen. In onderzoeken met een dosering van meerdere malen per dag, had exemestaan geen waarneembare effecten op de biosynthese van cortisol of aldosteron in de bijnieren, gemeten voor of na de ACTH-proef. Hiermee is de selectiviteit aangetoond ten aanzien van de andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van steroïdhormonen.

Glucocorticoïde of mineralocorticoïde substitutie is dan ook niet noodzakelijk. Een dosisonafhankelijke lichte stijging van de serum-LH en -FSH spiegels is waargenomen, zelfs bij lage doseringen; dit effect wordt echter verwacht binnen deze farmacologische groep en is waarschijnlijk het resultaat van een terugkoppeling op hypofyseniveau, ten gevolge van de afname van de oestrogeenspiegels die, ook bij postmenopauzale vrouwen, de hypofysaire secretie van gonadotropinen stimuleren.

Adjuvante behandeling van vroegstadium borstkanker

In een multi-center gerandomiseerde dubbelblind onderzoek, uitgevoerd bij 4724 postmenopauzale patiënten met oestrogeenreceptorpositieve borstkanker of primaire borstkanker met onbekende receptorgevoeligheid, werden patiënten die ziektevrij waren gebleven na gedurende 2 tot 3 jaar tamoxifentherapie te hebben gekregen, gerandomiseerd en kregen 3 tot 2 jaar exemestaan (25 mg per dag) of tamoxifen (20 tot 30 mg per dag) om een totale hormonale therapieduur van 5 jaar te kunnen afronden.

IES mediane follow-up van 52 maanden

Na een mediane therapieduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up periode van ongeveer 52 maanden, bleek uit de resultaten dat sequentiële behandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen geassocieerd werd met een klinisch en statistisch significante verbetering van de ziektevrije overleving (DFS) ten opzichte van voortzetting van de tamoxifentherapie. Analyse liet zien dat in de bestudeerde periode exemestaan het risico van het terugkeren van borstkanker met 24% verminderde ten opzichte van tamoxifen (hazard ratio 0,76; p=0,00015). Het gunstige effect van exemestaan boven tamoxifen ten aanzien van de DFS bleek onafhankelijk te zijn van de nodale status of van eerdere chemotherapie.

Exemestaan verlaagde ook significant het risico van contralaterale borstkanker (hazard ratio 0,57; p=0,04158).

In de gehele studiepopulatie werd een trend waargenomen van een verbeterde algehele

overleving voor exemestaan (222 doden) in vergelijking met tamoxifen (262 doden) bij een hazard ratio van 0,85 (log-rank test: $p = 0,07362$); dit betekent een risicoreductie van overlijden van 15% in het voordeel van exemestaan. In vergelijking met tamoxifen werd bij exemestaan een statistisch significante risicoreductie van overlijden gezien van 23% (hazard ratio voor algehele overleving 0,77; Wald Chi kwadraat test: $p = 0,0069$) indien gecorrigeerd werd voor van tevoren gespecificeerde prognostische factoren (bv. oestrogenreceptorstatus, nodale status, voorafgaande chemotherapie, het gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HRT) en het gebruik van bisfosfonaten).

De belangrijkste resultaten na 52 maanden met betrekking tot de effectiviteit bij alle patiënten (“intention to treat” populatie) en oestrogenreceptorpositieve patiënten:

| Eindpunt Populatie | Exemestaan Voorvallen/N (%) | Tamoxifen Voorvallen/N (%) | Hazard Ratio (95% BI) | p-waarde* |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------|
| Ziektevrije overleving^a | | | | |
| Alle patiënten | 354/2352 (15,1%) | 453/2372 (19,1%) | 0,76 (0,67-0,88) | 0,00015 |
| ER+ patiënten | 289/2023 (14,3%) | 370/2021 (18,3%) | 0,75 (0,65-0,88) | 0,00030 |
| Contralaterale borstkanker | | | | |
| Alle patiënten | 20/2352 (0,9%) | 35/2372 (1,5%) | 0,57 (0,33-0,99) | 0,04158 |
| ER+ patiënten | 18/2023 (0,9%) | 33/2021 (1,6%) | 0,54 (0,30-0,95) | 0,03048 |
| Borstkankervrije overleving^b | | | | |
| Alle patiënten | 289/2352 (12,3%) | 373/2372 (15,7%) | 0,76 (0,65-0,89) | 0,00041 |
| ER+ patiënten | 232/2023 (11,5%) | 305/2021 (15,1%) | 0,73 (0,62-0,87) | 0,00038 |
| Metastasevrije overleving^c | | | | |
| Alle patiënten | 248/2352 (10,5%) | 297/2372 (12,5%) | 0,83 (0,70-0,98) | 0,02621 |
| ER+ patiënten | 194/2023 (9,6%) | 242/2021 (12,0%) | 0,78 (0,65-0,95) | 0,01123 |
| Algehele overleving^d | | | | |
| Alle patiënten | 222/2352 (9,4%) | 262/2372 (11,0%) | 0,85 (0,71-1,02) | 0,07362 |
| ER+ patiënten | 178/2023 (8,8%) | 211/2021 (10,4%) | 0,84 (0,68-1,02) | 0,07569 |

* Log-rank test; ER+ patiënten = oestrogenreceptorpositieve patiënten;

^a Ziektevrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst terugkeren op dezelfde plek of elders, contralaterale borstkanker, of overlijden ongeacht de oorzaak;

^b Borstkankervrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst terugkeren op dezelfde plaats of elders van borstkanker, contralaterale borstkanker of overlijden ten gevolge van borstkanker;

^c Metastasevrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst op een andere plek terugkeren van of overlijden ten gevolge van borstkanker;

^d Algehele overleving wordt gedefinieerd als het optreden van overlijden ongeacht de oorzaak.

In de additionele analyse van de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende oestrogenreceptorstatus, bedroeg de niet voor de algehele overleving gecorrigeerde hazard ratio 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$); dit betekent een klinisch en statistisch significante risicoreductie van overlijden van 17%.

Resultaten uit een botsstudie toonden aan dat vrouwen die behandeld werden met exemestaan nadat ze 2 tot 3 jaar met tamoxifen waren behandeld, een matige afname van de minerale botdichtheid vertoonden. In de gehele studie werd de fractuurincidentie die optrad als gevolg van de behandeling, tijdens de 30 maanden durende behandelingsperiode geëvalueerd; de fractuurincidentie was hoger bij patiënten die met exemestaan behandeld werden ten opzichte van diegenen die met tamoxifen waren behandeld (respectievelijk 4,5% en 3,3%, $p=0,038$).

Resultaten uit een endometriumsstudie wijzen op een mediane afname van de dikte van het endometrium van 33% bij met exemestaan behandelde patiënten na een behandeling van 2 jaar terwijl deze bij de met tamoxifen behandelde patiënten niet noemenswaardig veranderde. De bij aanvang van de studie gemelde verdikking van het endometrium keerde terug naar normale waarden (< 5 mm) bij 54% van de met exemestaan behandelde patiënten.

IES mediane follow-up van 87 maanden

Resultaten lieten zien dat na een mediane behandelduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 87 maanden, een vervolghandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar van adjuvante tamoxifentherapie geassocieerd was met een klinische en statistisch significante verbetering in DFS vergeleken met continuering van tamoxifentherapie. De resultaten lieten zien dat exemestaan in de bestudeerde onderzoeksperiode het risico op het terugkeren van borstkanker significant verminderde met 16% ten opzichte van tamoxifen (hazard ratio 0,84; $p=0,002$).

In het algemeen bleek het gunstige effect van exemestaan boven tamoxifen ten aanzien van de DFS onafhankelijk te zijn van de nodale status of van eerdere chemotherapie of hormonale therapie. Statistische significantie werd niet behouden in een paar subgroepen met kleine patiëntenaantallen. Deze lieten een trend zien ten gunste van exemestaan bij patiënten met meer dan 9 positieve knobbels, of eerdere chemotherapie CMF. Bij patiënten met een onbekende nodale status, eerdere andere chemotherapie, alsook een onbekende/ontbrekende status van eerdere hormonale therapie werd een niet statistisch significante trend ten gunste van tamoxifen gezien.

Daarnaast verlengde exemestaan significant de borstkankervrije overleving (hazard ratio 0,82, $p=0,00263$) en de metastasevrije overleving (hazard ratio 0,85, $p=0,02425$).

Exemestaan verlaagde ook het risico op contralaterale borstkanker, hoewel het effect in deze bestudeerde onderzoeksperiode niet meer statistisch significant was (hazard ratio 0,74, $p=0,12983$). In de hele studiepopulatie werd een trend waargenomen van verbeterde algehele overleving voor exemestaan (373 doden) vergeleken met tamoxifen (420 doden) met een hazard ratio 0,89 (log-rank test: $p = 0,08972$). Dit betekent een reductie van 11% in het overlijdensrisico ten gunste van exemestaan. Wanneer er gecorrigeerd werd voor de van tevoren gespecificeerde prognostische factoren (d.w.z. oestrogenreceptorstatus, nodale status, voorafgaande chemotherapie, gebruik van HRT en gebruik van bisfosfonaten) werd een statistisch significante reductie van 18% op het overlijdensrisico (hazard ratio voor algehele overleving 0,82; Wald Chi-kwadraattest: $p = 0,0082$) gezien voor exemestaan in vergelijking met tamoxifen in de hele studiepopulatie. .

In de aanvullende analyse van de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende oestrogenreceptorstatus bedroeg de niet voor algehele overleving gecorrigeerde hazard ratio 0,86 (log-rank test: $p=0,04262$). Dit betekent een klinisch en statistisch significante reductie van 14% op het overlijdensrisico.

Resultaten van een botsonderzoek tonen aan dat behandeling met exemestaan gedurende 2 tot 3 jaar volgend op 3 tot 2 jaar tamoxifen behandeling botverlies doet toenemen tijdens de behandeling (gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline voor botmineraaldichtheid (BMD) na 36 maanden: -3,37 [ruggengraat], -2,96 [totaal heup] bij exemestaan en -1,29 [ruggengraat], -2,02 [totaal heup] bij tamoxifen). Aan het einde van de 24 maanden post-behandeling periode waren er echter minimale verschillen in de verandering in BMD vanaf baseline in beide behandelgroepen, waarbij de uiteindelijke afnames van de BMD op alle plaatsen in de tamoxifengroep enigszins groter waren (gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline van de BMD na 24 maanden na de behandeling: -

2,17 [ruggengraat], -3,06 [totaal heup] op exemestaan en -3,44 [ruggengraat], -4,15 [totaal heup] op tamoxifen).

Het aantal van alle gerapporteerde fracturen tijdens de behandeling en gedurende de follow-up was significant hoger in de exemestaangroep dan in de tamoxifengroep (169 [7.3%] versus 122 [5,2%]; $p = 0,004$), maar er was geen verschil in het aantal als osteoporotisch gerapporteerde fracturen.

Behandeling van gevorderde borstkanker

In een gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch (peer reviewed) onderzoek gaf exemestaan in een dagelijkse dosering van 25 mg een statistisch significante verlenging van de overlevingsduur, verlenging van de duur tot progressie (TTP) en verlenging van de duur tot het falen van de behandeling (TTF) te zien. Hierbij werd vergeleken met de standaard hormonale behandeling met megestrolacetaat bij postmenopauzale patiënten met gevorderde borstkanker die progressie vertoonden tijdens of na behandeling met tamoxifen, hetzij als adjuvante therapie, hetzij als eerstelijns behandeling van gevorderde borstkanker.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van exemestaan tabletten wordt exemestaan snel geabsorbeerd. De fractie van de dosis die uit het maagdarmkanaal wordt opgenomen is groot. De absolute biologische beschikbaarheid bij de mens is onbekend. Er wordt echter aangenomen dat deze door een groot 'first-pass' effect wordt beperkt. Een vergelijkbaar effect resulteerde bij ratten en honden in een absolute biologische beschikbaarheid van 5%. Na een eenmalige dosis van 25 mg worden na 2 uur de maximale plasmaniveaus van 18 ng/ml bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid met 40%.

Distributie

Het verdelingsvolume van exemestaan, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid, bedraagt ongeveer 20.000 liter. De kinetiek is lineair en de terminale eliminatie halfwaardetijd bedraagt 24 uur. De plasma-eiwitbinding bedraagt 90% en is concentratieonafhankelijk. Exemestaan en haar metabolieten binden niet aan rode bloedcellen. Exemestaan cumuleert niet op een onverwachte wijze na herhaalde toediening.

Biotransformatie en eliminatie

Exemestaan wordt gemetaboliseerd door oxidatie van de methyleengroep op positie 6 door het CYP 3A4 isoenzym en/of reductie van de 17-keto groep door aldoketoreductase en vervolgens geconjugeerd. De klaring van exemestaan is ongeveer 500 l/uur, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid. De metabolieten zijn niet actief of de aromataseremming is minder dan van de moederverbinding.

De hoeveelheid die onveranderd in de urine uitgescheiden wordt is 1% van de dosis. Via de urine en de feces zijn gelijke hoeveelheden (40%) ^{14}C -gelabeld exemestaan binnen een week geëlimineerd.

Specifieke populaties

Leeftijd

Er is geen significante correlatie tussen de systemische blootstelling aan exemestaan en de leeftijd van de persoon waargenomen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLCR < 30 ml/min) was de systemische blootstelling aan exemestaan tweemaal hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Op grond van het veiligheidsprofiel van exemestaan wordt een dosisaanpassing niet nodig geacht.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de blootstelling aan exemestaan twee tot driemaal hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Op grond van het veiligheidsprofiel van exemestaan wordt een dosisaanpassing niet nodig geacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies

Bevindingen uit toxicologische repeat-dose studies bij ratten en honden, zoals effecten op de voortplantings- en aanverwante organen, waren over het algemeen toe te schrijven aan de farmacologische werking van exemestaan. Andere toxicologische effecten (op de lever, de nieren of het centraal zenuwstelsel) zijn alleen waargenomen na blootstelling aan doseringen die welbeschouwd voldoende ver boven de maximale humane blootstelling lagen, hetgeen aangeeft dat deze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

Mutageniciteit

Exemestaan was niet genotoxisch in bacteriën (Ames test), in V79 Chinese hamstercellen, in hepatocyten van ratten of op de test van de micronucleus bij muizen. Alhoewel exemestaan clastogeen gebleken is op lymfocyten *in vitro*, was het niet clastogeen in twee *in vivo* studies.

Reproductietoxiciteit

Exemestaan was embryotoxisch bij ratten en konijnen bij systemische blootstellingsniveaus vergelijkbaar met die bij de mens bij 25 mg per dag. Er waren geen aanwijzingen voor teratogeniciteit.

Carcinogeniciteit

In een tweejarige carcinogeniciteitsstudie bij vrouwelijke ratten werden geen behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. Bij mannelijke ratten werd de studie in week 92 beëindigd als gevolg van voortijdig overlijden door chronische nefropathie. In een tweejarige carcinogeniciteitsstudie bij muizen werd een toename gevonden van de incidentie van hepatische neoplasmata bij beide seksen bij tussenliggende en hoge doses (150 en 450 mg/kg/dag). Deze bevinding wordt verondersteld te zijn gerelateerd aan de inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat is waargenomen bij muizen maar niet in klinisch onderzoek. Een toename van de incidentie van adenomen van de niertubuli werd ook gezien bij mannelijke muizen bij de hoge dosis (450 mg/kg/dag). Deze verandering wordt verondersteld soort- en geslachtsgebonden te zijn en trad op bij een dosis overeenkomend met een 63 maal hogere blootstelling dan in humane therapie. Geen van deze waargenomen effecten wordt klinisch relevant geacht bij de behandeling van patiënten met exemestaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Crospovidon

Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Hypromellose E5
Polysorbaat 80
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat
Hypromellose 6cp (E464)
Macrogol (400)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in witte opaque PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten:
15, 20, 28, 30, 90, 98, 100, 120 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 104327

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juli 2010

Datum van laatste verlenging: 22 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024