

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 maart 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exemestaan 25 mg Teva, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Exemestaan

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, dubbelbolle, filmomhulde tablet met een diameter van 6 mm, met "25" aan een kant en effen aan de achterkant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Exemestaan 25 mg Teva is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met vroegstadium oestrogeenreceptor (ER) positieve invasieve borstkanker, na een initiële adjuvante therapie van 2-3 jaar met tamoxifen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen en oudere patiënten

De aanbevolen dosering Exemestaan 25 mg Teva is één filmomhulde tablet van 25 mg eenmaal daags, bij voorkeur na een maaltijd.

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 2

Bij patiënten met vroegstadium borstkanker, dient de behandeling met Exemestaan 25 mg Teva te worden voortgezet tot afronding van de vijfjarige gecombineerde sequentiële adjuvante hormoontherapie (tamoxifen gevolgd door Exemestaan 25 mg Teva), of eerder als de tumor terugkeert. Bij patiënten met gevorderde borstkanker, dient de behandeling met Exemestaan 25 mg Teva te worden voortgezet tot tumorprogressie is aangetoond. Er zijn geen doseringsaanpassingen nodig voor patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

Gebruik bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Exemestaan 25 mg Teva is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- premenopauzale vrouwen.
- zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exemestaan 25 mg Teva dient niet te worden toegediend aan vrouwen met een premenopauzale endocriene status. Daarom dient, wanneer dit klinisch van toepassing is, de postmenopauzale status eerst te worden vastgesteld door het bepalen van de LH-, FSH- en oestradiolspiegels.

Exemestaan 25 mg Teva dient met zorgvuldigheid te worden toegepast bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Exemestaan 25 mg Teva is een sterk oestrogeenverlagend middel en er is een afname van de minerale botdichtheid (BMD) en een toename in de frequentie van fracturen waargenomen na toediening (zie rubriek 5.1).

Bij de aanvang van adjuvante therapie met Exemestaan 25 mg Teva, dienen vrouwen die lijden aan- of die een risico hebben van osteoporose, bij baseline behandeling hun minerale botdichtheid te laten bepalen gebaseerd op de huidige klinische richtlijnen en praktijk ervaring. Patiënten met vergevorderde ziekte moeten hun minerale botdichtheid beoordeeld krijgen op een case-by-case basis. Hoewel er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de therapeutische effecten bij de behandeling van het verlies aan minerale botdichtheid veroorzaakt door exemestaan aan te tonen, moeten patiënten die behandeld worden met Exemestaan 25 mg Teva zorgvuldig worden gecontroleerd en de behandeling voor of profylaxe van osteoporose dient te worden gestart bij patiënten die risico lopen.

Hulpstoffen

Natrium

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 3

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) 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 CYP3A4 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 CYP3A4 door ketoconazol geen significante invloed had op de farmacokinetiek van exemestaan.

In een interactiestudie met rifampicine, een potente CYP450 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 geneesmiddelen 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 25 mg Teva verminderen.

Exemestaan 25 mg Teva 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 25 mg Teva 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 reproductie-toxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Exemestaan 25 mg Teva is daarom gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is onbekend of exemestaan overgaat in de borstvoeding. Exemestaan 25 mg Teva mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Perimenopauzale vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd

De arts moet de noodzaak van adequate anticonceptie bespreken met vrouwen die zwanger kunnen worden. Dit geldt ook voor perimenopauzale vrouwen of voor vrouwen die recentelijk postmenopauzaal geworden zijn, totdat hun postmenopauzale status met zekerheid is vastgesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 4

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

Exemestaan heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Er zijn gevallen van sufheid, slaperigheid, asthenie en duizeligheid gemeld tijdens het gebruik van exemestaan. 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

Exemestaan werd over het algemeen goed verdragen bij alle klinische studies die waren uitgevoerd met exemestaan bij een standaarddosis van 25 mg/dag 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 met exemestaan kregen 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).

Tabel met bijwerkingen

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

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Leukopenie (**)

Soms: Trombocytopenie (**)

Niet bekend: Verminderd aantal lymfocyten (**)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheid

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 5

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Anorexie

Psychische aandoeningen

Zeer vaak: Depressie insomnie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn, duizeligheid

Vaak: Carpaal tunnel syndroom, paresthesie

Zelden: Slaperigheid

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Opvliegers

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Buikpijn, misselijkheid

Vaak: Overgeven, constipatie, dyspepsie, diarree

Lever- en galaandoeningen

Zeer vaak: Leverenzymen verhoogd, bloed bilirubine verhoogd, bloed alkaline fosfaten verhoogd

Zelden: Hepatitis^(†), cholestatische hepatitis^(†),

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Toegenomen zweten

Vaak: Alopecia, huiduitslag, urticaria, pruritus

Zelden: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis^(†)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: Gewrichts- en skeletspierpijn (*)

Vaak: Botfractuur, osteoperose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Pijn, vermoeidheid

Vaak: Perifeer oedeem, asthenie

(*) inclusief: gewrichtspijn, en minder frequent pijn in de 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

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 maart 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 6

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 bij patiënten met vroegstadium borstkanker.

(†) Frequentie berekend door de 3/X regel

Bijwerkingen uit klinische onderzoeken

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

Ongewenste voorvallen 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%)
Zweten verhoogd	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 hemorrhagie	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Overige primaire kankervormen	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Braken	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Visusstoornis	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Trombo-embolie	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporotische fractuur	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Myocard infarct	13 (0,6%)	4 (0,2%)

In de IES-studie bedroeg de frequentie van ischemische cardiale voorvallen in the 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 hogere incidentie van hypercholesterolemie in vergelijking tot tamoxifen (3,7% versus 2,1%).

In een aparte dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij postmenopauzale vrouwen met vroegstadium borstkanker met laag risico die werden behandeld met exemestaan (N=73) of placebo (N=73) gedurende 24 maanden, werd exemestaan geassocieerd met een gemiddelde van 7-9% gemiddelde

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 7

reductie van plasma HDL-cholesterol, ten opzichte van een stijging van 1% met placebo. Er was eveneens een reductie van 5-6% van apolipoproteïne A1 in de exemestaangroep ten opzichte van 0-2% met placebo. Het effect van de overige geanalyseerde lipideparameters (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne-B en lipoproteïne-a) was erg vergelijkbaar in de twee behandelgroepen. De klinische relevantie van deze resultaten is onduidelijk.

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 eenmalige orale letale dosering vastgesteld equivalent aan respectievelijk 2000 en 4000 keer de aanbevolen humane dosering op een mg/m² basis. Er is geen specifiek antidotum 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 aromataseremmer; antineoplasticum

ATC-code: L02BG06

Werkingsmechanisme

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

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 8

behandeling voor hormoongevoelige borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagt exemestaan per os de serum oestrogeenconcentraties significant vanaf een dosis 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante behandeling van vroegstadium borstkanker

In een multi-centre, gerandomiseerde, dubbelblinde studie (IES), 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).

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 maart 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 9

In de gehele studiepopulatie werd een trend waargenomen van een verbeterde algehele overleving voor exemestaan (222 doden) in vergelijking tot 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. oestrogeenreceptorstatus, 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 oestrogeenreceptorpositieve patiënten

Eindpunt Populatie	Exemestaanvoorvallen/N(%)	Tamoxifenvoorvallen/N(%)	Hazard-ratio (95% CI)	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

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020
Bladzijde : 10

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 the additionele analyse van de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende **oestrogeen**receptorstatus, 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 IES 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 IES 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 vervolgbehandeling 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 patiënten aantallen. Deze lieten een trend zien ten gunste van exemestaan bij patiënten met meer dan 9 positieve

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 11

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. oestrogeenreceptorstatus, 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 oestrogeenreceptorstatus 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.

IES mediane follow-up van 119 maanden

Resultaten lieten zien dat na een mediane behandelduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 119 maanden, een vervolgbehandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar van adjuvante tamoxifentherapie geassocieerd was met een klinische en statistisch significante verbetering

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 12

in DFS vergeleken met continuering van tamoxifentherapie. Analyse liet zien dat exemestaan tijdens de bestudeerde onderzoeksperiode het risico op het terugkeren van borstkanker met 14% verminderde ten opzichte van tamoxifen (hazard ratio 0,86; $p = 0,00393$). 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 verlengde ook significant de borstkankervrije overleving (hazard ratio 0,83, $p < 0,00152$) en de metastasevrije overleving (hazard ratio 0,86, $p = 0,02213$). Exemestaan verlaagde ook het risico op contralaterale borstkanker, hoewel het effect niet meer statistisch significant was (hazard ratio 0,75, $p = 0,10707$).

In de gehele studiepopulatie was de algehele overleving niet statistisch verschillend tussen de twee groepen met 467 doden (19,9%) in de exemestaangroep en 510 doden (21,5%) in de tamoxifengroep (hazard ratio 0,91, $p = 0,15737$), niet gecorrigeerd voor meerdere testen). Voor de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende oestrogeenreceptorstatus bedroeg de niet voor algehele overleving gecorrigeerde hazard ratio 0,89 (log-rank test: $p = 0,07881$) in de exemestaangroep ten opzichte van de tamoxifengroep.

In de gehele studiepopulatie werd een statistisch significante risicoreductie van overlijden gezien van 14% (hazard ratio voor algehele overleving 0,86; Wald Chi-kwadraattest: $p = 0,0257$) voor exemestaan in vergelijking met tamoxifen, indien gecorrigeerd werd voor van tevoren gespecificeerde prognostische factoren (d.w.z. ER-status, nodale status, voorafgaande chemotherapie, gebruik van HRT en gebruik van bisfosfonaten).

Er werd een lagere incidentie van andere tweede primaire kankers (niet-borstkanker) waargenomen bij met exemestaan behandelde patiënten dan bij alleen met tamoxifen behandelde patiënten (9,9% versus 12,4%).

In het hoofdonderzoek, dat een mediane follow-up voor alle deelnemers van 119 maanden (0 – 163,94) en een mediane duur van de exemestaanbehandeling van 30 maanden (0 – 40,41) had, werd de incidentie van botbreuken gemeld voor 169 patiënten (7,3%) in de exemestaangroep, vergeleken met 122 patiënten (5,2%) in de tamoxifengroep ($p = 0,004$).

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 maart 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 13

Resultaten met betrekking tot de effectiviteit van IES bij postmenopauzale vrouwen met vroege borstkanker (ITT)

	Aantal voorvallen		Hazard ratio	p-waarde
	Exemestaan	Tamoxifen		
Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 34,5 maanden				
Ziektevrije overleving ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Borstkankervrije overleving ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Contralaterale borstkanker	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Metastasevrije overleving ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Algehele overleving ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 52 maanden				
Ziektevrije overleving ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Borstkankervrije overleving ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Contralaterale borstkanker	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Metastasevrije overleving ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Algehele overleving ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 87 maanden				
Ziektevrije overleving ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Borstkankervrije overleving ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Contralaterale borstkanker	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Metastasevrije overleving ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Algehele overleving ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 119 maanden				
Ziektevrije overleving ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Borstkankervrije overleving ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Contralaterale borstkanker	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Metastasevrije overleving ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Algehele overleving ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat.

- Ziektevrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst terugkeren op dezelfde plek of elders, contralaterale borstkanker, of overlijden ongeacht de oorzaak.
- Borstkankervrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst terugkeren op dezelfde plek of elders, contralaterale borstkanker of overlijden ten gevolge van borstkanker.
- Metastasevrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst op een andere plek terugkeren van of overlijden ten gevolge van borstkanker.
- Algehele overleving wordt gedefinieerd als het optreden van overlijden ongeacht de oorzaak.

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

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 14

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 concentratieafhankelijk. 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 ca. 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%) ¹⁴C-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 ($CL_{CR} < 30$ 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

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 maart 2020

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 15

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 niet klinisch relevant zijn.

Mutageniteit

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 gerelateerd te zijn 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 gebruikelijk is 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

Tabletkern:

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 16

Mannitol (E421)
Copovidon
Crosavidon
Microkristallijne cellulose (bevat microkristallijne cellulose & colloïdaal waterrij silica)
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes:

10, 14, 20, 30, 50x1, 60, 90, 100 (blistersrips van 10, 14 of 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Teva Nederland BV

EXEMESTAAN 25 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 11 maart 2020

Bladzijde : 17

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 104488

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 november 2010

Datum van laatste hernieuwing: 31 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.4, 4.6 t/m 4.8, 5.1 en 6.5: 30 april 2020.

0320.9v.FN