

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exemestaan Viatris 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, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten

## 4. KLINISCHE EIGENSCHAPPEN

### 4.1 Therapeutische indicaties

Exemestaan is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptorpositieve invasieve vroegstadium borstkanker (EBC), na 2 - 3 jaar van initiële adjuvante tamoxifentherapie.

Exemestaan is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde borstkanker bij vrouwen met natuurlijke of geïnduceerde postmenopauzale status bij wie de aandoening zich verder heeft ontwikkeld na anti-oestrogeentherapie. De werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met oestrogenreceptornegatieve status.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Volwassenen en ouderen

*De aanbevolen dosis exemestaan is één tablet van 25 mg eenmaal daags bij voorkeur na een maaltijd oraal in te nemen.*

Bij patiënten met vroegstadium borstkanker moet de behandeling met exemestaan voortgezet worden totdat vijf jaar gecombineerde sequentiële adjuvante hormoontherapie bereikt is (tamoxifen gevolgd door exemestaan), of tot tumorrecidief.

Bij patiënten met gevorderde borstkanker moet de behandeling met exemestaan worden voortgezet tot er duidelijke progressie van de tumor opgetreden is.

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

#### Pediatrische patiënten

Niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Bij premenopauzale vrouwen en vrouwen tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exemestaan mag niet toegediend worden aan vrouwen met een premenopauzale endocriene status. Daarom moet, wanneer dit klinisch van toepassing is, de postmenopauzale status vastgesteld worden door evaluatie van LH, FSH en oestradiolconcentraties.

Exemestaan dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met lever- of nierfalen.

Exemestaan is een krachtig oestrogeenverlagend middel. Na toediening werd er een afname waargenomen van de botmineraaldichtheid en een toename van het fractuurpercentage (zie rubriek 5.1). Bij aanvang van adjuvante behandeling met exemestaan moeten vrouwen met osteoporose of een risico op osteoporose formeel hun minerale botdichtheid laten bepalen, gebaseerd op de huidige klinische richtlijnen en praktijk. Patiënten met gevorderde ziekte moeten hun botmineraaldichtheid (BMD) beoordeeld krijgen op individuele basis. Hoewel er geen adequate gegevens beschikbaar zijn over het effect van behandelingen tegen verlies van botmineralen veroorzaakt door exemestaan, dienen patiënten behandeld met exemestaan nauwlettend gevolgd te worden en behandeling voor of profylaxis van, osteoporose dient te worden gestart bij patiënten met risico.

Routine beoordeling van 25 hydroxy vitamine D niveaus voor de start van aromatase remmende behandeling moet worden overwogen als gevolg van de hoge prevalentie van ernstige tekorten bij vrouwen met vroegstadium borstkanker. Vrouwen met vitamine D tekort dienen supplementen met vitamine D te krijgen.

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

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*In vitro*-gegevens wijzen erop dat het geneesmiddel gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 (CYP) 3A4 en aldoketoreductasen (zie rubriek 5.2) en geen van de belangrijke CYP-iso-enzymen remt. In een klinisch farmacokinetisch onderzoek heeft de specifieke inhibitie van CYP 3A4 door ketoconazol geen significante effecten op de farmacokinetiek van exemestaan getoond.

In een interactieonderzoek met rifampicine, een krachtige inductor van CYP450, bij een dosis van 600 mg per dag en een eenmalige dosis van exemestaan 25 mg, verminderde de AUC van exemestaan met 54% en de C<sub>max</sub> met 41%. Aangezien de klinische relevantie van deze interactie niet geëvalueerd is, kan de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals rifampicine, anti-epileptica (bijv. fenytoïne en carbamazepine) en kruidenpreparaten met *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid), waarvan bekend is dat ze CYP3A4 induceren, de werkzaamheid van exemestaan verminderen.

Exemestaan dient met voorzichtigheid te worden toegepast met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en een nauw therapeutisch venster hebben. Er is geen klinische ervaring met gelijktijdig gebruik van exemestaan en andere antikankergeneesmiddelen.

Exemestaan mag niet samen toegediend worden met oestrogeenhoudende geneesmiddelen omdat deze de farmacologische werking zouden tegengaan.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gevallen van gebruik van exemestaan tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Exemestaan is daarom gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of exemestaan wordt uitgescheiden in de humane moedermelk. Exemestaan mag niet toegediend worden aan vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vrouwen met perimenopauzale status of die kinderen kunnen krijgen

De arts moet de noodzaak van adequate anticonceptie bespreken met vrouwen die zwanger kunnen worden, ook vrouwen die perimenopauzaal zijn of die recent postmenopauzaal geworden zijn, tot hun postmenopauzale status volledig is vastgesteld (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Sufheid, slaperigheid, asthenie en duizeligheid werden gemeld bij het gebruik van dit geneesmiddel. Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat, indien deze verschijnselen zich voordoen, hun lichamelijke 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 in alle klinische onderzoeken met exemestaan bij een standaarddosering van 25 mg/dag en de bijwerkingen waren gewoonlijk licht tot matig.

Het uitvalpercentage door bijwerkingen was 7,4% bij patiënten met vroegstadium borstkanker op adjuvante behandeling met exemestaan na een initiële adjuvante tamoxifentherapie. De meest gemelde bijwerkingen waren opvliegers (22%), gewrichtspijn (18%) en vermoeidheid (16%).

Het uitvalpercentage door bijwerkingen bedroeg 2,8% in de algehele patiëntenpopulatie met gevorderde borstkanker. De vaakst gemelde bijwerkingen waren opvliegers (14%) en misselijkheid (12%).

De meeste bijwerkingen kunnen toegeschreven worden aan de normale farmacologische gevolgen van oestrogeenderving (bijv. opvliegers).

De bijwerkingen verkregen uit klinische studies en na het op de markt brengen worden opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### ***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

<i>Zeer vaak</i>	Leukopenie (**)
<i>Vaak</i>	Thrombocytopenie (**)
<i>Niet bekend</i>	Verminderd aantal lymfocyten (**)

#### ***Immuunsysteemaandoeningen***

<i>Soms</i>	Overgevoeligheid
-------------	------------------

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen:**

Vaak Anorexie

**Psychische stoornissen:**

Zeer vaak Depressie, slapeloosheid

**Zenuwstelselaandoeningen:**

Zeer vaak Duizeligheid, hoofdpijn

Vaak Carpale-tunnelsyndroom, paresthesie

Zelden Slaperigheid

**Bloedvataandoeningen:**

Zeer vaak Opvliegers

**Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak Buikpijn, misselijkheid

Vaak Braken, constipatie, dyspepsie, diarree

**Lever- en galaandoeningen**

Zeer vaak verhoogde leverenzymen, verhoogd bilirubine in het bloed, verhoogde alkaline fosfatase in het bloed

Zelden Hepatitis (†), cholestatische hepatitis (†)

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Zeer vaak Versterkt transpireren

Vaak Uitslag, alopecia, urticaria, pruritus

Zelden Acute algemene exanthemateuze pustulose (†)

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

Zeer vaak Gewrichts- en skeletspierpijn (\*)

Vaak Osteoporose, fractuur

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

Zeer vaak Pijn, vermoeidheid

Vaak Perifeer oedeem, asthenie

(\*) Inclusief: gewrichtspijn, en minder frequent: pijn in de ledematen, artrose, rugpijn, artritis, myalgie en gewrichtsstijfheid.

(\*\*) Bij patiënten met gevorderde borstkanker werd zelden trombocytopenie en leukopenie gemeld. Bij ongeveer 20% van de patiënten op exemestaan werd een incidentele afname van het aantal lymfocyten waargenomen, vooral bij patiënten met bestaande lymfopenie; de gemiddelde lymfocytwaarden bij deze patiënten veranderden echter niet significant in de tijd en er werd geen overeenkomstige toename in virusinfecties waargenomen. Deze effecten werden niet waargenomen bij patiënten behandeld in onderzoeken naar vroegstadium borstkanker.

(†) Frequentie berekend door de regel van 3/X

De tabel hieronder geeft de frequentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen en aandoeningen in de Intergroup Exemestaan Studie (IES-studie) naar vroegstadium borstkanker, ongeacht oorzakelijkheid, gemeld bij patiënten terwijl ze de experimentele therapie kregen en tot 30 dagen na beëindiging hiervan.

<b>Bijwerkingen en ziekten</b>	<b>Exemestaan</b>	<b>Tamoxifen</b>
	<b>(N = 2249)</b>	<b>(N = 2279)</b>
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%)
Versterkt transpireren	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%)
Andere primaire kankervormen	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Braken	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Zichtstoornissen	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Trombo-embolie	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporotische fracturen	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Myocardinfarct	13 (0,6%)	4 (0,2%)

In het IES-onderzoek bedroeg de frequentie van ischemische hartincidenten in de groepen behandeld met exemestaan en tamoxifen respectievelijk 4,5% t.o.v. 4,2%. Er werd geen significant verschil opgemerkt voor individuele cardiovasculaire voorvallen zoals hypertensie (9,9% t.o.v. 8,4%), myocardinfarct (0,6% t.o.v. 0,2%) en hartfalen (1,1% t.o.v. 0,7%).

In het IES-onderzoek werd exemestaan geassocieerd met een grotere incidentie van hypercholesterolemie vergeleken met tamoxifen (3,7% t.o.v. 2,1%).

In een afzonderlijk dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met vroegstadium borstkanker met laag risico die gedurende 24 maanden werden behandeld met exemestaan (N=73) of placebo (N=73), werd exemestaan geassocieerd met een gemiddelde daling van de plasmaspiegel voor HDL-cholesterol met 7-9% t.o.v. een stijging van 1% bij placebo. Er was ook een afname met 5-6% in apolipoproteïne A1 in de exemestaangroep t.o.v. 0-2% voor placebo. Het effect op de andere geanalyseerde lipideparameters (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne-B en lipoproteïne-a) was zeer vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen. De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend.

In het IES-onderzoek werd een hoger percentage maagzweren waargenomen in de exemestaanarm vergeleken met tamoxifen (0,7% t.o.v. <0,1%). De meeste patiënten op exemestaan met een maagzweer werden gelijktijdig behandeld met niet-steroidale anti-inflammatoire middelen en/of hadden 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](http://www.lareb.nl)).

### **4.9 Overdosering**

Klinische studies werden uitgevoerd met exemestaan tot 800 mg in een eenmalige dosis toegediend aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers, en tot 600 mg per dag toegediend aan postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker. Deze doseringen werden goed verdragen. De enkelvoudige dosis exemestaan die kan leiden tot levensbedreigende symptomen, is niet bekend. Bij ratten en honden werd letaliteit waargenomen na eenmalige orale doses equivalent aan respectievelijk 2000 en 4000 keer de aanbevolen dosis bij mensen in mg/m<sup>2</sup>. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering en er moet een symptomatische behandeling ingesteld worden. Een algemene ondersteunende verzorging, inclusief frequente controle van de vitale parameters en nauwlettend toezicht op de patiënt, zijn aangewezen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische geneesmiddelen, aromataseremmers. ATC: L02BG06

#### **Werkingsmechanisme**

Exemestaan is een onomkeerbare, 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 perifere weefsels. Oestrogeenonttrekking door aromataseremming is een doeltreffende en selectieve behandeling voor hormoonafhankelijke borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagde exemestaan oraal significant de serumoestrogeen concentratie vanaf een dosis van 5 mg, tot een maximale suppressie (>90%) bij een dosis van 10-25 mg. Bij postmenopauzale borstkankerpatiënten behandeld met de dagelijkse dosis van 25 mg werd de aromatase-activiteit in het gehele lichaam verminderd met 98%.

Exemestaan heeft geen progestagene of oestrogene activiteit. Een geringe androgene activiteit, waarschijnlijk te wijten aan het 17-hydroderivaat, werd voornamelijk waargenomen bij hoge doses. In onderzoeken met een dosering van meerdere malen per dag, had exemestaan geen waarneembare effecten op de biosynthese van cortisol of aldosteron in de bijniere, 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 daarom niet nodig. Een niet dosisafhankelijke lichte toename in serumspiegels van LH en FSH werd zelfs bij lage doses waargenomen: dit effect is echter te verwachten voor de farmacologische klasse en is waarschijnlijk het resultaat van terugkoppeling op hypofyseniveau door de daling van oestrogeenconcentraties die de uitscheiding van gonadotropines door de hypofyse ook bij postmenopauzale vrouwen stimuleert.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Adjuvante behandeling van vroegstadium borstkanker

In een multicenter gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (IES) bij 4724 postmenopauzale patiënten met oestrogeenreceptorpositieve of onbekende primaire borstkanker, werden patiënten die ziektevrij waren gebleven na gedurende 2 tot 3 jaar adjuvante tamoxifentherapie te hebben gekregen gerandomiseerd en kregen 3 tot 2 jaar exemestaan (25 mg/dag) of tamoxifen (20 of 30 mg/dag) om in totaal 5 jaar hormoontherapie te kunnen afronden.

### IES 52-maanden mediaan follow up

Na een mediane behandelingsduur van ongeveer 30 maanden en een mediane opvolging van ongeveer 52 maanden, toonden de resultaten aan dat sequentiële behandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar adjuvante tamoxifentherapie werd geassocieerd met een klinisch en statistisch significante verbetering in ziektevrije overleving (DFS) vergeleken met voortzetting van de tamoxifentherapie. Uit analyse bleek dat exemestaan in de onderzoeksperiode het risico op borstkankerrecidief verminderde met 24% vergeleken met tamoxifen (hazardratio 0,76;  $p=0,00015$ ). Het gunstige effect van exemestaan t.o.v. tamoxifen voor de ziektevrije overleving werd duidelijk, ongeacht de nodale status of voorafgaande chemotherapie.

Exemestaan verminderde ook significant het risico op contralaterale borstkanker (hazardratio 0,57,  $p=0,04158$ ).

In de hele onderzoekspopulatie werd een trend waargenomen van een betere algehele overleving voor exemestaan (222 sterfgevallen) vergeleken met tamoxifen (262 sterfgevallen) met een hazardratio 0,85 (log-ranktest:  $p = 0,07362$ ), wat een risicodaling op overlijden betekent met 15% ten gunste van exemestaan. Een statistisch significante daling van 23% in het risico op overlijden (hazardratio voor algemene overleving 0,77; Wald Chi-kwadraattest:  $p = 0,0069$ ) werd waargenomen voor exemestaan vergeleken met tamoxifen bij aanpassing voor de vooraf gespecificeerde prognostische factoren (bijv. oestrogeenreceptorstatus, nodale status, eerdere chemotherapie, gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HRT) en gebruik van bisfosfonaten).

De voornaamste werkzaamheidsresultaten bij 52 maanden voor alle patiënten (*intention-to-treat*-populatie) en oestrogeenreceptorpositieve patiënten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

Eindpunt Populatie	Exemestaan Voorvallen n (%)	Tamoxifen Voorvallen n (%)	Hazardratio (95 % BI)	p-waarde*
<b>Ziektevrije overleving<sup>a</sup></b>				
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
<b>Contralaterale borstkanker</b>				
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
<b>Borstkankervrije overleving<sup>b</sup></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	0,73 (0,62-0,87)	0,00038

		(15,1%)		
<b>Distale recidiefvrije overleving<sup>c</sup></b>				
Alle patiënten	<b>248</b> /2352 (10,5%)	<b>297</b> /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ patiënten	<b>194</b> /2023 (9,6%)	<b>242</b> /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
<b>Algehele overleving<sup>d</sup></b>				
Alle patiënten	<b>222</b> /2352 (9,4%)	<b>262</b> /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ patiënten	<b>178</b> /2023 (8,8%)	<b>211</b> /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

\* Log-ranktest; ER+ patiënten = oestrogeenreceptorpositieve patiënten;

<sup>a</sup> Ziektevrije overleving is gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van lokaal of distaal recidief, contralaterale borstkanker of dood door elke oorzaak;

<sup>b</sup> Borstkankervrije overleving is gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van lokaal of distaal recidief, contralaterale borstkanker of overlijden door borstkanker;

<sup>c</sup> Distale recidiefvrije overleving is gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van distaal recidief of overlijden door borstkanker;

<sup>d</sup> Algehele overleving is gedefinieerd als de tijd tot het optreden van overlijden door alle oorzaken.

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

Resultaten van de IES botsstudie heeft een matige afname van de botmineraaldichtheid aangetoond bij vrouwen die werden behandeld met exemestaan na 2 tot 3 jaar behandeling met tamoxifen. In het gehele onderzoek werd de fractuurincidentie als gevolg van de behandeling geëvalueerd tijdens de behandelingsperiode van 30 maanden en deze was hoger bij patiënten behandeld met exemestaan vergeleken met tamoxifen (respectievelijk 4,5% en 3,3%,  $p=0,038$ ).

Resultaten uit de IES endometriumsstudie wijzen erop dat er na 2 jaar behandeling een mediane afname was van 33% in de endometriumdikte bij patiënten behandeld met exemestaan. Bij patiënten behandeld met tamoxifen was er geen noemenswaardig verschil waarneembaar. Aan het begin van de onderzoeksbehandeling gemelde verdikking van het endometrium keerde terug naar normale waarden (< 5 mm) bij 54% van de patiënten die werden behandeld met exemestaan.

#### IES 87 maanden follow up

Na een behandelingsduur met een mediaan van ongeveer 30 maanden en een mediaan follow-up van ongeveer 87 maanden, toonden resultaten dat behandeling met exemestaan volgend op 2 tot 3 jaar aanvullende behandeling met tamoxifen geassocieerd werd met een klinisch en statistisch significante verbetering in DFS vergeleken met voortzetting van behandeling met tamoxifen. Resultaten toonden dat in de waargenomen studie periodes exemestaan significant het risico op het terugkeren van borstkanker significant verminderde met 16% vergeleken met tamoxifen (hazard ratio 0,84;  $p=0,002$ ).

Algeheel, was het gunstige effect van exemestaan ten opzichte van tamoxifen ten aanzien van DFS duidelijk ongeacht de nodale status of eerdere chemotherapie of hormonale therapie. Statistische significantie was niet blijvend in een paar subgroepen met kleine patiënten aantallen. Deze toonden een trend in het voordeel van exemestaan bij patiënten met meer dan 9 positieve knobbels, of eerdere chemotherapie CMF. Bij patiënten met een onbekende nodale status, met eerdere andere



chemotherapie als ook met onbekende of missende status betreffende eerdere hormonale therapie, werd een niet-statistisch significante trend in het voordeel van tamoxifen waargenomen.

Daarnaast verlengde exemestaan significant de borstkanker-vrije overleving (hazard ratio 0,82;  $p=0,00263$ ), en de recidief-vrije overleving (hazard ratio 0,85;  $p=0,02425$ ).

Exemestaan verminderde ook het risico op contralaterale borstkanker, hoewel het effect niet langer statistisch significant was in deze waargenomen studie periode (hazard ratio 0,74;  $p=0,12983$ ). In de gehele studie populatie, werd een trend voor verbeterde algehele overleving waargenomen bij exemestaan (373 sterfgevallen) vergeleken met tamoxifen (420 sterfgevallen) met een hazard ratio van 0,89 (log rank test:  $p=0,08972$ ), overeenkomend met een 11% afname in het risico op dood in het voordeel van exemestaan. Wanneer dit wordt gecorrigeerd voor de pre-gespecificeerde prognostische factoren (i.e oestrogeenreceptor status, nodale status, eerdere chemotherapie, gebruik van HRT en gebruik van bisfosfonaten), werd een statistische significante reductie van 18% in overlijdensrisico (hazard ratio voor geheel overleving 0,82; Wald Chi kwadraat test:  $p=0,0082$ ) waargenomen voor exemestaan vergeleken met tamoxifen in de gehele studie populatie.

In de aanvullende analyse van de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende oestrogeen receptor status, was de niet voor algehele overleving gecorrigeerd hazard ratio 0,86 (log rank test:  $p=0,04262$ ); dit betekent een klinisch en statistisch significante afname van 14% op het overlijdensrisico.

Resultaten van de IES botsstudie tonen aan dat behandeling met exemestaan gedurende 2 tot 3 jaar volgend op 2 tot 3 jaar behandeling met tamoxifen het botverlies deed toenemen tijdens de behandeling (gemiddelde % verandering vanaf baseline voor BMD (botdichtheid) bij 36 maanden: -3,37 [wervelkolom], -2,96 [heup totaal] bij exemestaan en -1,29 [wervelkolom], -2,02 [heup totaal] bij tamoxifen). Aan het einde van 24 maanden behandeling waren de verschillen echter minimaal in de verandering van BMD vanaf baseline in beide behandelgroepen, waarbij de uiteindelijke afnames in de tamoxifen arm iets groter waren in BMD op alle plaatsen (gemiddelde % verandering vanaf baseline van BMD bij 24 maanden na behandeling -2,17 [wervelkolom], -3,06 [heup totaal] voor exemestaan en -3,44 [wervelkolom], -4,15 [heup totaal] voor tamoxifen).

Alle gemelde breuken tijdens behandeling en gedurende follow-up was significant hoger in de exemestaan groep dan in de tamoxifen groep (169 [7,3%] versus 122 [5,2%];  $p=0,004$ ), maar geen verschil werd opgemerkt in het aantal fracturen gemeld als gevolg van osteoporose.

#### *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 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 oestrogenreceptorstatus 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. oestrogenreceptorstatus, 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 ( $p = 0,004$ ).

<b>Resultaten met betrekking tot de effectiviteit van IES bij postmenopauzale vrouwen met vroege borstkanker (ITT)</b>				
	<b>Aantal voorvallen</b>		<b>Hazard Ratio</b>	
	<b>Exemestaan</b>	<b>Tamoxifen</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>p-waarde</b>
<b>Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 34,5 maanden</b>				
Ziektevrije overleving <sup>a</sup>	213	306	0.69 (95% CI: 0.58-0.82)	0.00003
Borstkankervrije overleving <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	142	204	0.70 (95% CI: 0.56-0.86)	0.00083
Algehele overleving <sup>d</sup>	116	137	0.86 (95% CI: 0.67-1.10)	0.22962
<b>Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow up van 52 maanden</b>				
Ziektevrije overleving <sup>a</sup>	354	453	0.77 (95% CI: 0.67-0.88)	0.00015
Borstkankervrije overleving <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	248	297	0.83 (95% CI: 0.70-0.98)	0.02621
Algehele overleving <sup>d</sup>	222	262	0.85 (95% CI: 0.71-1.02)	0.07362
<b>Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow up van 87 maanden</b>				

Ziektevrije overleving <sup>a</sup>	552	641	0.84 (95% CI: 0.75-0.94)	0.002
Borstkankervrije overleving <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	353	409	0.85 (95% CI: 0.74-0.98)	0.02425
Algehele overleving <sup>d</sup>	373	420	0.89 (95% CI: 0.77-1.02)	0.08972
<b>Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow up van 119 maanden</b>				
Ziektevrije overleving <sup>a</sup>	672	761	0.86 (95% CI: 0.77-0.95)	0.00393
Borstkankervrije overleving <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	411	472	0.86 (95% CI: 0.75-0.98)	0.02213
Algehele overleving <sup>d</sup>	467	510	0.91 (95% CI: 0.81-1.04)	0.15737
CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat. 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 plek of elders, 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.				

### Behandeling van gevorderde borstkanker

In een gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch (peer reviewed) klinisch onderzoek bleek exemestaan bij de dagelijkse dosis van 25 mg te zorgen voor een statistisch significante verlenging van de overlevingstijd, tijd tot progressie (TTP) en tijd tot falen van de behandeling (TTF), in vergelijking met een standaard hormonale behandeling met megestrolacetaat bij postmenopauzale patiënten met gevorderde borstkanker die verergerde tijdens of na de behandeling met tamoxifen als adjuvante therapie of als eerstelijnsbehandeling voor gevorderde kanker.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie:

Na orale toediening wordt exemestaan snel geabsorbeerd. De fractie van de dosis die wordt geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal is hoog. De absolute biobeschikbaarheid bij mensen is onbekend. Er wordt echter aangenomen dat deze door een groot 'first-pass' effect wordt beperkt. Een dergelijk effect leidde tot een absolute biobeschikbaarheid bij ratten en honden van 5%. Na een

eenmalige dosis van 25 mg wordt de maximale plasmaconcentratie van 18 ng/ml bereikt na 2 uur. Gelijktijdige inname met voedsel verhoogt de biobeschikbaarheid met 40%.

#### Distributie:

Het distributievolume van exemestaan, zonder correctie voor de orale biobeschikbaarheid, is ongeveer 20.000 liter. De kinetiek verloopt lineair en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is 24 uur. Het middel bindt voor 90% aan plasmaproteïnen en deze binding is niet afhankelijk van de concentratie. Exemestaan en de metabolieten binden niet aan rode bloedcellen. Exemestaan cumuleert niet op een onverwachte manier na herhaalde toediening.

#### Biotransformatie:

Exemestaan wordt gemetaboliseerd door oxidatie van de methyleengroep op de 6-positie door isoenzym CYP 3A4 en/of reductie van de 17-ketogroep door aldoketoreductase gevolgd door conjugatie. De metabolieten zijn inactief of de aromataseremming is lager dan bij de moederverbinding.

#### Eliminatie:

De hoeveelheid die in onveranderde vorm wordt uitgescheiden in de urine is 1% van de dosis. In de urine en feces werden gelijke hoeveelheden (40%) van <sup>14</sup>C-gelabeld exemestaan binnen een week geëlimineerd. De klaring van exemestaan bedraagt ca. 500 l/uur, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid.

### **Speciale populaties**

#### *Leeftijd:*

Er werd geen significante correlatie waargenomen tussen de systemische blootstelling van exemestaan en de leeftijd van de patiënten.

#### *Nierfalen:*

Bij patiënten met ernstig nierfalen ( $CL_{CR} \leq 30$  ml/min) was de systemische blootstelling aan exemestaan 2 keer hoger dan bij gezonde vrijwilligers. Met het oog op het veiligheidsprofiel van exemestaan lijkt een dosisaanpassing niet noodzakelijk.

#### *Leverfalen:*

Bij patiënten met matig of ernstig leverfalen is de blootstelling van exemestaan 2-3 keer hoger dan bij gezonde vrijwilligers. Met het oog op het veiligheidsprofiel van exemestaan lijkt een dosisaanpassing niet noodzakelijk.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### **Toxicologisch onderzoek:**

Resultaten van toxicologisch onderzoek met herhaalde toediening bij ratten en honden waren over het algemeen toe te wijzen aan de farmacologische activiteit van exemestaan, zoals effecten op reproductieve en aanverwante organen. Andere toxicologische effecten (op lever, nier of centraal zenuwstelsel) werden alleen waargenomen bij blootstellingen die beschouwd werden als voldoende hoger dan de maximale blootstelling bij mensen, hetgeen aangeeft dat deze niet klinisch relevant zijn.

**Mutageniciteit:** Exemestaan was niet genotoxisch in bacteriën (ametest), in V79 cellen van de Chinese hamster, in rattenhepatocyten of in de micronucleusproef bij muizen. Hoewel exemestaan *in vitro* in lymfocyten clastogeen was, was het niet clastogeen in twee *in vivo* onderzoeken.

#### **Reproductietoxicologie:**

Exemestaan was embryotoxisch bij ratten en konijnen bij systemische blootstellingsconcentraties vergelijkbaar met die verkregen bij mensen met 25 mg/dag. Er waren geen tekenen van teratogeniciteit.

**Carcinogeniciteit:**

In een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij vrouwelijke ratten werden er behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. Bij mannelijke ratten werd het onderzoek beëindigd na week 92, vanwege voortijdig overlijden door chronische nefropathie. In een twee jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd een stijging in de incidentie van leverneoplasmata bij beide geslachten waargenomen bij intermediaire en hoge doses (150 en 450 mg/kg/dag). Deze bevinding wordt beschouwd als een gevolg van de inductie van microsomale enzymen in de lever, een effect dat werd waargenomen bij muizen, maar niet in klinisch onderzoek. Een toename in de incidentie van adenomen van de niertubuli werd ook opgemerkt bij mannelijke muizen bij de hoge dosis (450 mg/kg/dag). Deze verandering wordt beschouwd als soort- en geslachtsspecifiek en trad op bij een dosis die 63 keer hoger is dan de blootstelling die optreedt bij de therapeutische dosis voor mensen. Geen van deze waargenomen effecten wordt beschouwd als klinisch relevant voor de behandeling van patiënten met exemestaan.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS****6.1 Lijst van hulpstoffen**Tabletkern:

Colloïdaal watervrij silica (E551),  
Crospovidon (E1202),  
Hypromellose 5cP (E464),  
Magnesiumstearaat (E572),  
Mannitol (E421),  
Microkristallijne cellulose (E460),  
Polysorbaat 80,  
Natriumzetmeelglycolaat (type A).

Filmomhulling:

Hypromellose 5cP (E464),  
Macrogol,  
Talk (E553B),  
Titaniumdioxide (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**

Blisterverpakkingen van wit PVC/PVDC – aluminium doordrukstrips. Verpakkingsgrootten: 14, 15, 20, 30, 60, 90, 100 en 120.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Bijzondere voorzorgen voor verwerking en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten

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

Viatris Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Ierland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 105407

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

Eerste verlening van de vergunning: 8 februari 2011  
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 24 november 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 31 december 2024.