

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exemestaan Hikma 25mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: exemestaan.

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg exemestaan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, dubbel bolle, gebroken-witte, filmomhulde tablet met op één zijde E25 gestanst.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Exemestaan Hikma is geïndiceerd voor de adjuvante therapie van postmenopauzale vrouwen met oestrogeen receptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium, nadat zij 2-3 jaar behandeld zijn met adjuvante tamoxifentherapie.

Exemestaan Hikma is geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde borstkanker bij vrouwen met natuurlijke of geïnduceerde postmenopauzale status bij wie de ziekte voortgeschreden is na anti-oestrogeentherapie. De werkzaamheid is niet aangetoond bij patiënten met oestrogeenreceptor-negatieve status.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Volwassenen en ouderen

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

Bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium moet de behandeling met Exemestaan Hikma voortgezet worden totdat er 5 jaar van gecombineerde sequentiële adjuvans hormoontherapie (tamoxifen gevolgd door Exemestaan Hikma) heeft plaatsgevonden of eerder als tumorrecidief optreedt.

Bij patiënten met gevorderde borstkanker dient de behandeling met Exemestaan Hikma voortgezet te worden totdat tumorprogressie evident is.

Er zijn geen aanpassingen van de dosis nodig voor patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

### Pediatrische patiënten

Niet aanbevolen voor gebruik door kinderen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Exemestaan Hikma tabletten zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, bij premenopauzale vrouwen en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Exemestaan Hikma mag niet worden toegediend aan vrouwen met premenopauzale endocriene status. Indien klinisch gewenst moet de postmenopauzale status worden bevestigd door een onderzoek naar de LH, FSH en oestradiolspiegels.

Exemestaan Hikma dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met lever- of nier insufficiëntie.

Exemestaan is een krachtig oestrogeenverlagend middel, en na toediening werd een afname van de botmineraaldichtheid en een verhoogde fractuurfrequentie waargenomen. Bij het begin van de adjuvans behandeling met Exemestaan Hikma moet de gezondheid van het botmineraal van vrouwen met (een risico op) osteoporose worden beoordeeld bij de baseline, op basis van de huidige klinische richtlijnen en praktijk. Bij patiënten met een gevorderde ziekte dient de botmineraaldichtheid (bone mineral density - BMD) geval per geval te worden beoordeeld. Hoewel er geen toereikende gegevens voorhanden zijn die de effecten van de therapie bij de behandeling van het verlies van botmineraaldichtheid veroorzaakt door Exemestaan Hikma aantonen, moeten patiënten die worden behandeld met Exemestaan Hikma zorgvuldig worden gecontroleerd en bij risicopatiënten moet de behandeling voor, of de profylaxe van, osteoporose worden opgestart.

Een routinebeoordeling van 25-hydroxy-vitamine D-niveaus voorafgaand aan de start van de behandeling met aromataseremmers moet worden overwogen, door de hoge prevalentie van ernstige deficiëntie bij vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium (early breast cancer - EBC). Vrouwen met een vitamine D-deficiëntie moeten supplementen met vitamine D krijgen.

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

In vitro bewijs toonde dat het geneesmiddel gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 (CYP) 3A4 en aldoketoreductases en geen van de belangrijkste CYP isoenzymen inhibeert. In een klinisch farmacokinetisch onderzoek toonde de specifieke remming van CYP3A4 door ketoconazol geen significante effecten op de farmacokinetiek van exemestaan.

In een interactiestudie met rifampicine, een krachtige CYP450 inducer, in een dosis van 600mg per dag en een eenmalige dosis van exemestaan 25mg, daalde de AUC van exemestaan met 54% en de Cmax met 41%. Omdat de klinische relevantie van deze interactie niet geëvalueerd is, kan door toediening van geneesmiddelen zoals rifampicine, anticonvulsiva (bijv. fenytoïne en carbamazepine) en kruidenmiddelen met hypericum perforatum (Sint Janskruid) die CYP3A4 induceren de effectiviteit van Exemestaan Hikma dalen.

Exemestaan Hikma dient voorzichtig te worden toegepast met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4 en een smal therapeutisch venster hebben. Er is geen klinische ervaring met het gelijktijdig gebruik van Exemestaan Hikma met andere antikanker geneesmiddelen.

Exemestaan Hikma dient niet gelijktijdig te worden toegediend met oestrogeenbevattende geneesmiddelen omdat deze de farmacologische werking teniet zouden doen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan Exemestaan Hikma tijdens de zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken. Exemestaan Hikma is daarom gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen.

##### Borstvoeding

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

##### Vrouwen met perimenopauzale status of vruchtbare vrouwen

De arts dient de noodzaak van een afdoende anticonceptie te bespreken met vrouwen die mogelijk zwanger kunnen raken, waaronder vrouwen die perimenopauzaal zijn of die onlangs postmenopauzaal zijn geworden totdat de postmenopauzale status volledig vastgesteld is (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

Sufheid, slaperigheid, asthenie en duizeligheid zijn gemeld bij het gebruik van het geneesmiddel. Patiënten moet worden verteld dat als deze bijwerkingen optreden zij mogelijk psychisch/fysiek niet in staat zijn machines te bedienen of een voertuig te besturen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Exemestaan werd over het algemeen goed verdragen over alle klinische studies die met exemestaan werden uitgevoerd met een standaard dosis van 25 mg/dag, en de bijwerkingen waren meestal licht tot matig van aard.

7,4% van de patiënten met borstkanker in een vroeg stadium die adjuvans exemestaanbehandeling ontvingen na aanvankelijke adjuvans tamoxifentherapie stopte met exemestaan in verband met bijwerkingen. De meeste vaak voorkomende bijwerkingen waren opvliegers (22%), artralgie (18%) en vermoeidheid (16%).

Het stopzettingspercentage door bijwerkingen was 2,8% in de algehele patiëntenpopulatie met gevorderde borstkanker. De meeste vaak voorkomende bijwerkingen waren opvliegers (14%) en misselijkheid (12%).

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

De gerapporteerde bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingervaring worden hieronder genoemd per systeemorgaanklasse en per frequentie.

Bijwerkingen worden gedefinieerd 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 ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Soms: Leukopenie (\*\*)  
Zelden: Trombocytopenie (\*\*)  
Niet bekend: Verlaagd aantal lymfocyten (\*\*)

#### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Soms: Overgevoeligheid

#### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Vaak: Anorexie

#### ***Psychische stoornissen***

Zeer vaak: Slapeloosheid

Vaak: Depressie

#### ***Zenuwstelselaandoeningen***

Zeer vaak: Hoofdpijn

Vaak: Duizeligheid, carpaletunnelsyndroom, paresthesie

Soms: Somnolentie

#### ***Bloedvataandoeningen***

Zeer vaak: Opvliegers

#### ***Maagdarmsstelselaandoeningen***

Zeer vaak: Nausea

Vaak: Abdominale pijn, braken, obstipatie, dyspepsie, diarree

#### ***Lever- en galaandoeningen***

Soms: Hepatitis (<sup>†</sup>), cholestatische hepatitis (<sup>†</sup>), verhoogde leverenzymen (<sup>†</sup>), verhoogd bilirubinegehalte in het bloed (<sup>†</sup>), verhoogde alkalinefosfatase in het bloed (<sup>†</sup>)

#### ***Huid-en onderhuidaandoeningen***

Zeer vaak: Meer zweten

Vaak: Uitslag, alopecia, urticaria, pruritus

Soms: Acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (<sup>†</sup>)

#### ***Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen***

Zeer vaak: Skeletspierstelselpijn (\*)

Vaak: Osteoporose, fractuur

#### ***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Zeer vaak: Vermoeidheid

Vaak: Pijn, perifere oedeem

Soms: Asthenie

(\*) omvat: artralgie, en minder vaak pijn in lidmaat, artrose, rugpijn, artritis, myalgie en gewrichtsstijfheid.

(\*\*) Bij patiënten met gevorderde borstkanker werden in zeldzame gevallen trombocytopenie en leukopenie gemeld. Een incidentele afname van lymfocyten werd bij ongeveer 20% van de patiënten die <naam van het

geneesmiddel> gebruikten gezien, met name bij patiënten met pre-existente lymfopenie; echter, de gemiddelde lymfocytwaarden bij deze patiënten veranderde niet significant in de tijd en er werd geen corresponderende stijging van virale infecties waargenomen. Deze effecten werden niet gezien in studies bij patiënten die voor borstkanker in een vroeg stadium werden behandeld.

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

De tabel hieronder geeft de frequentie van pregespecificeerde bijwerkingen en ziekten in de IES (borstkanker in een vroeg stadium) studie weer, ongeacht causaliteit, gemeld bij patiënten die trial therapie ontvangen en tot 30 dagen na staken van de trial therapie.

<b>Bijwerkingen en ziekten</b>	<b>Exemestaan (N = 2249)</b>	<b>Tamoxifen (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%)
Meer transpiratie	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Gynaecologisch	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Draaierigheid	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nausea	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporose	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Vaginale bloeding	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Andere primaire kanker	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Braken	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Visusstoornissen	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 was de frequentie van ischemische cardiale gebeurtenissen in de exemestaan en tamoxifen behandelingsarmen respectievelijk 4,5% versus 4,2%. Er werd geen significant verschil gezien voor individuele cardiovasculaire gebeurtenissen inclusief hypertensie (9,9% versus 8,4%), myocardinfarct (0,6% versus 0,2%) en hartfalen (1,1 % versus 0,7%).

In de IES studie ging exemestaan gepaard met een grotere incidentie van hypercholesterolemie in vergelijking met tamoxifen (3,7% vs. 2,1%).

In een separate dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium met een laag risico die met exemestaan (N=73) of placebo (N=73) werden behandeld gedurende 24 maanden, was exemestaan geassocieerd met gemiddeld ongeveer 7-9% daling van plasma HDL-cholesterol, versus een 1% stijging bij placebo. Er was eveneens een 5-6 % afname van apolipoproteïne A1 in de exemestaangroep versus 0-2% voor placebo. Het effect op de andere geanalyseerde lipideparameters (totaal cholesterol, LDL cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne-B en lipoproteïne-a) was in de twee behandelgroepen zeer gelijk. De klinische betekenis van deze bevindingen is niet zeker.

In de IES studie, werd een hogere frequentie gastrische ulcera gezien in de exemestaanarm vergeleken met tamoxifen (0,7% versus <0,1%). De meerderheid van de patiënten die exemestaan gebruikten met een gastrische ulcus ontvingen gelijktijdige behandeling met non-steroïde anti-inflammatoire middelen en/of hadden een voorgeschiedenis daarvan.

### 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, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Klinische trials zijn uitgevoerd met exemestaan, tot 800 mg in een enkele dosis gegeven aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers en tot 600 mg dagelijks aan postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker. Deze doseringen werden goed verdragen. De enkele dosis exemestaan die levensbedreigende symptomen zou kunnen veroorzaken is niet bekend. Bij ratten en honden werd een eenmalige letale orale dosering vastgesteld die gelijk staat aan 2000 tot 4000 maal de aanbevolen humane dosis op een mg/m<sup>2</sup> basis. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering en de behandeling dient symptomatisch te zijn. Algemene ondersteunende zorg, inclusief frequente controle van vitale functies en zorgvuldige observatie van de patiënt, zijn noodzakelijk.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische en immunomodulerende middelen, endocriene therapie, hormoonantagonisten en verwante middelen, enzymremmers

#### ATC: L02BG06

Exemestaan is een irreversibele, steroïdale aromataseremmer, structureel verwant aan het natuurlijke substraat androstenedion. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen voornamelijk geproduceerd door omzetting van androgenen in oestrogenen door het enzym aromatasase in perifere weefsels. Oestrogeendeprivatie 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%) met een dosis van 10-25 mg. In postmenopauzale borstkankerpatiënten die behandeld worden met een dagelijkse dosis van 25 mg, werd de aromatasase-activiteit in het gehele lichaam verminderd met 98%.

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 detecteerbare effecten op de adrenale biosynthese van cortisol of aldosteron, gemeten voor of na de ACTH-proef. Dit toont de selectiviteit aan met betrekking tot de andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van steroïdhormonen.

Glucocorticoïde of mineralocorticoïde substitutie zijn om die reden niet noodzakelijk. Een dosisonafhankelijke lichte stijging van de serum-LH en- FSH spiegels is waargenomen, zelfs bij lage doseringen; dit effect kan echter verwacht worden binnen deze farmacologische groep en is waarschijnlijk het resultaat van een terugkoppeling op hypofyseniveau, ten gevolge van

de daling van de oestrogenspiegels die, ook bij postmenopauzale vrouwen, de hypofysaire secretie van gonadotropinen stimuleren.

#### Adjuvante behandeling van borstkanker in een vroeg stadium

In een multicenter gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 4724 postmenopauzale patiënten met oestrogeen-receptorpositieve of primaire borstkanker met onbekende receptorgevoeligheid, werden patiënten die ziektevrij waren gebleven na 2 tot 3 jaar tamoxifentherapie te hebben ondergaan, gerandomiseerd en kregen 2 tot 3 jaar exemestaan (25 mg/dag) of tamoxifen (20 of 30 mg/dag) om een totale hormonale therapieduur van 5 jaar te kunnen afronden.

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 met tamoxifenbehandeling, geassocieerd werd met een klinisch en statistisch significante verbetering van de ziektevrije overleving ten opzichte van de voortzetting van de tamoxifentherapie. Analyse toonde dat in de bestudeerde periode exemestaan het risico van het borstkankerrecidief met 24% verminderde ten opzichte van tamoxifen (hazard ratio 0,76); Het gunstige effect van exemestaan boven tamoxifen ten aanzien van de DFS (disease free survival) bleek onafhankelijk te zijn van de nodale status of van eerdere chemotherapie.

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

In de gehele studiepopulatie werd een trend voor algehele overleving gezien voor exemestaan (222 sterfgevallen) in vergelijking met tamoxifen (262 sterfgevallen) bij een hazard ratio van 0,85 (log-rank test: p = 0,07362) , wat een 15% afname van risico op overlijden betekent ten gunste van exemestaan. Er werd een statistisch significante afname van 23% van het risico op overlijden (hazard ratio voor algehele overleving 0,77; Wald chi kwadraat test: p = 0,0069) gezien bij exemestaan vergeleken met tamoxifen indien gecorrigeerd werd voor tevoren gespecificeerde prognostische factoren (bijv. oestrogeenreceptorstatus, nodale status, voorafgaande chemotherapie, het gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HRT) en het gebruik van bisfosfonaten).

De belangrijkste effectiviteitresultaten bij alle patiënten ('intention to treat' populatie) en oestrogeenreceptorpositieve patiënten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

<b>Eindpunt</b>	<b>Exemestaan</b>	<b>Tamoxifen</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>p-waarde</b>
Populatie	Voorvallen/N(%)	Voorvallen/N(%)	<b>(95% BI)</b>	
<b>Ziektevrije overleving a</b>				
Alle patiënten	<b>354</b> / 2352 (15,1%)	<b>453</b> / 2372 (19,1%)	0,76 (0,67-0,88)	0.00015
ER+ patiënten	<b>289</b> / 2023 (14,3%)	<b>370</b> / 2021 (18,3%)	0,75 (0,65-0,88)	0.00030
<b>Contralaterale borstkanker</b>				
Alle patiënten	<b>20</b> / 2352 (0,9%)	<b>35</b> / 2372 (1,5%)	0,57 (0,33-0,99)	0.04158
ER+ patiënten	<b>18</b> / 2023 (0,9%)	<b>33</b> / 2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0.03048
<b>Eindpunt</b>	<b>Exemestaan</b>	<b>Tamoxifen</b>	<b>Hazard ratio</b>	<b>p-waarde</b>
Populatie	Voorvallen/N(%)	Voorvallen/N(%)	<b>(95% BI)</b>	

<b>Borstkankervrije overleving b</b>				
Alle patiënten	<b>289</b> / 2352 (12,3%)	<b>373</b> / 2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0.00041
ER+ patiënten	<b>232</b> / 2023 (11,5%)	<b>305</b> / 2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0.00038
<b>Metastasevrije overleving c</b>				
Alle patiënten	<b>222</b> / 2352 (9,4%)	<b>262</b> / 2372 (11,0%)	0,83 (0,70-0,98)	0.02621
ER+ patiënten	<b>178</b> / 2023 (8,8%)	<b>211</b> / 2021 (10,4%)	0,78 (0,65-0,95)	0.01123
<b>Algehele overleving d</b>				
Alle patiënten	<b>222</b> / 2352 (9,4%)	<b>262</b> / 2371 (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-rank test; ER+ patiënten = oestrogeenreceptorpositieve patiënten;

<sup>a</sup> Ziektevrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst terugkeren op dezelfde plek of elders, contralaterale borstkanker, of overlijden ongeacht de oorzaak

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Metastasevrije overleving wordt gedefinieerd als het voor het eerst op een andere plaats terugkeren van of overlijden tengevolge van borstkanker;

<sup>d</sup> algehele overleving wordt gedefinieerd als het optreden van overlijden ongeacht de oorzaak.

In de aanvullende analyse van de subgroep van patiënten met oestrogeenreceptorpositieve of onbekende oestrogeenreceptorstatus 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 zij 2 tot 3 jaar behandeld waren met tamoxifen, 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 waren behandeld vergeleken met tamoxifen (respectievelijk 4,5% en 3,3%,  $p = 0,0038$ ).

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 de aanvang van de studie gemelde verdikking van het endometrium keerde terug naar normale waarden (< 5 mm) bij 54% van de met exemestaan behandelde patiënten.

#### Behandeling van gevorderde borstkanker

In een gerandomiseerde, gecontroleerde klinisch (peer reviewed) onderzoek toonde exemestaan in de dagelijkse dosis van 25 mg een statistisch significante verlenging van de overlevingsduur, verlenging van de duur tot progressie (TTP, time to progression) en verlenging van de duur tot het falen van de behandeling. 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 Hikma 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.

#### **Metabolisme en uitscheiding:**

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 bedraagt 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%) <sup>14</sup>C-gelabeld exemestaan binnen een week geëlimineerd.

#### **Bijzondere populaties:**

Leeftijd: Er werd geen significante correlatie tussen de systemische blootstelling aan exemestaan en de leeftijd van patiënten 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 niet klinisch relevant zijn.

**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* studies, was het niet clastogeen in twee *in vivo* studies.

**Reproductietoxiciteit:** Exemestaan was embryotoxisch bij ratten en konijnen bij systemische blootstellingniveaus 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 stijging van de incidentie van renale tubulaire adenomen 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**

Tablet kern:

mannitol, cellulose microkristallijn, crospovidon, natriumzetmeel glycolaat (Type A), hypromellose E5, polysorbaat 80, colloïdaal watervrij silica, magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Opadry 03B58900 Wit bestaand uit: Hypromellose (E464), macrogol 400, titaniumdioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

15 [30, 90, 100] tabletten in blisterverpakkingen (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B,  
2705-906 Terrugem-SNT, Portugal  
Tel.: 351-21-960 84 10 / Fax: 351-21-961 51 02  
e-mail: [geral@hikma.pt](mailto:geral@hikma.pt)

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

RVG 105457

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 september 2010  
Datum van laatste hernieuwing: 31 augustus 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 26 juni 2015