

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exemestaan Devatis 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

Ronde, biconvexe, witte tot gebroken witte, filmomhulde tablet met schuine rand, met aan de ene kant een E als opdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Adjuvante therapie van postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptor-positieve invasieve vroege borstkanker, na 2 – 3 jaar initiële adjuvante behandeling met tamoxifen.

Behandeling van gevorderde borstkanker bij vrouwen met een natuurlijke of geïnduceerde postmenopauzale status bij wie de ziekte na anti-oestrogeentherapie progressie vertoont.

De werkzaamheid bij patiënten met oestrogenreceptor-negatieve status is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen en oudere patiënten

De aanbevolen dosis exemestaan is 1 filmomhulde tablet (25 mg) die oraal eenmaal daags na de maaltijd moet worden ingenomen.

Bij patiënten met vroege borstkanker moet de behandeling met exemestaan worden voortgezet totdat vijf jaar gecombineerde sequentiële adjuvante hormonale behandeling (tamoxifen gevolgd door exemestaan) is voltooid, of eerder indien recidive van de tumor plaatsvindt.

Bij patiënten met gevorderde borstkanker moet behandeling met exemestaan worden voortgezet totdat de tumorprogressie evident is.

Er is geen doseringsaanpassing nodig voor patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 mag niet worden toegediend aan vrouwen met een premenopauzale endocriene status. Daarom moet, indien klinisch van toepassing, de postmenopauzale status worden vastgesteld door middel van een beoordeling van de LH-, FSH- en oestradiolspiegels.

Exemestaan moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen.

Exemestaan is een krachtige oestrogeen-verlagende stof en een vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) en een verhoging van de kans op fracturen zijn waargenomen na toediening van exemestaan (zie rubriek 5.1). Bij aanvang van adjuvante behandeling met exemestaan dient bij vrouwen met osteoporosis of vrouwen met risico op osteoporosis de uitgangswaarde voor de minerale botgezondheid te worden vastgesteld, op basis van de huidige klinische richtlijnen en praktijk. Bij patiënten met gevorderde ziekte dient per geval te worden bepaald wanneer de botmineraaldichtheid wordt gemeten. Hoewel er niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de therapeutische effecten bij de behandeling van het verlies aan botmineraaldichtheid als gevolg van exemestaan aan te tonen, dienen patiënten die worden behandeld met exemestaan nauwlettend te worden gemonitord en dient behandeling voor, of profylaxe van, osteoporose te worden ingesteld bij patiënten met een verhoogd risico.

Routinebepaling van het gehalte 25 hydroxy-vitamine D vóór aanvang van de behandeling met aromataseremmer dient te worden overwogen, vanwege de hoge prevalentie van ernstige deficiëntie bij vrouwen met vroege borstkanker (EBC, Early Breast Cancer). Vrouwen met vitamine D-deficiëntie dienen vitamine D-supplement te krijgen.

Dit middel 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 het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd door middel van cytochroom P450 (CYP) 3A4 en aldoketoreductasen (zie rubriek 5.2) en geen van de belangrijkste CYP-iso-enzymen remt. In een klinisch farmacokinetisch onderzoek vertoonde de specifieke remming van CYP3A4 door ketoconazol geen significante effecten op de farmacokinetiek van exemestaan.

In een interactieonderzoek met rifampicine, een krachtige CYP450 inducerder, in een dosis van dagelijks 600 mg met een enkele dosis van 25 mg exemestaan, werd de AUC van exemestaan met 54% verminderd en de C_{max} met 41%. Omdat de klinische relevantie van deze interactie niet is beoordeeld, is het mogelijk dat gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze CYP3A4 induceren, zoals rifampicine, anticonvulsiva (b.v. fenytoïne en carbamazepine) en kruidengeneesmiddelen die hypericum perforatum (St. Janskruid) bevatten, de werkzaamheid van exemestaan verminderen.

Exemestaan moet voorzichtig worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en een smal therapeutisch venster hebben. Er is geen klinische ervaring opgedaan met het gelijktijdig gebruik van exemestaan en andere antikankergeneesmiddelen.

Exemestaan mag niet gelijktijdig met oestrogeen-bevattende geneesmiddelen worden toegediend, 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 tijdens de zwangerschap. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Derhalve is exemestaan gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vrouwen in de perimenopauzale of vruchtbare periode

De arts moet de noodzaak van een adequate anticonceptie bespreken met vrouwen die zwanger kunnen worden, inclusief de vrouwen die perimenopauzaal zijn of die recent postmenopauzaal zijn geworden, totdat 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

Exemestaan heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sufheid, slaperigheid, asthenie en duizeligheid zijn bij gebruik van exemestaan gemeld. Als deze verschijnselen zich voordoen, moet aan de patiënt worden verteld dat de fysieke en/of mentale vermogens die nodig zijn voor het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, mogelijk verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Exemestaan werd in het algemeen goed verdragen in alle klinische studies die met exemestaan in een standaarddosering van 25 mg/dag zijn uitgevoerd en de bijwerkingen waren meestal mild tot matig ernstig.

Het percentage patiënten dat voortijdig stopte vanwege bijwerkingen, was 7,4% bij patiënten met vroege borstkanker die een adjuvante behandeling met exemestaan kregen na een initiële adjuvante therapie met tamoxifen. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren opvliegers (22%), artralgie (18%) en vermoeidheid (16%).

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

De meeste bijwerkingen konden worden toegeschreven aan de normale farmacologische gevolgen van afname van oestrogeen (bijvoorbeeld opvliegers).

De gemelde bijwerkingen uit klinische studies en postmarketing ervaring zijn in de volgende lijst weergegeven en ingedeeld op systeemorgaanklasse en frequentie van voorkomen.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

ZeervaaK ($\geq 1/10$)

VaaK ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

ZeervaaK: Leukopenie (**)

VaaK: Trombocytopenie (**)

Niet bekend: Verlaagde lymfocytentelling (**)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

VaaK: Anorexia

Psychische stoornissen

ZeervaaK: Depressie, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

ZeervaaK: Hoofdpijn, duizeligheid

VaaK: Carpaal tunnelsyndroom, paresthesie

Zelden: Slaperigheid

Bloedvataandoeningen

ZeervaaK: Opvliegers

Maagdarmstelselaandoeningen

ZeervaaK: Buikpijn, misselijkheid

VaaK: Braken, diarree, constipatie, dyspepsie

Lever- en galaandoeningen

ZeervaaK: Stijging van leverenzymen, bilirubinegehalte in het bloed verhoogd, alkalisch fosfatase in het bloed verhoogd

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Verhoogde transpiratie
Vaak: Alopecia, huiduitslag, urticaria, pruritus
Zelden: Acute generaliseerde exanthemateuze pustulose ^(†)

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer vaak: Gewrichts- en skeletspierstelselpijn (*)
Vaak: Fracturen, osteoporose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Pijn, vermoeidheid
Vaak: Oedeem perifeer, asthenie

* Inclusief: artralgie en minder vaak pijn in extremiteiten, osteoarthritis, rugpijn, artritis, myalgie en gewrichtsstijfheid

** Bij patiënten met gevorderde borstkanker zijn zelden trombocytopenie en leukopenie gemeld. Incidenteel is bij ongeveer 20% van de patiënten die exemestaan kregen een afname van het lymfocytenaantal waargenomen, in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande lymfopenie. Het gemiddelde aantal lymfocyten veranderde bij deze patiënten echter niet significant in de loop van de tijd en er werd geen samengaannde toename van virusinfecties waargenomen. Deze effecten zijn niet waargenomen bij patiënten die werden behandeld in onderzoek naar vroege borstkanker.

^(†) Frequentie berekend volgens de regel 3/X

In onderstaande tabel staan de frequenties van vooraf gespecificeerde bijwerkingen en ziekten in het vroege borstkanker-onderzoek (Intergroup Exemestane Study, IES), onafhankelijk van de oorzakelijkheid, zoals waargenomen bij patiënten die de behandeling kregen en tot 30 dagen na beëindiging van de behandeling.

Bijwerkingen en ziekten	Exemestaan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Opvliegers	491 (21.8%)	457 (20.1%)
Vermoeidheid	367 (16.3%)	344 (15.1%)
Hoofdpijn	305 (13.6%)	255 (11.2%)
Slapeloosheid	290 (12.9%)	204 (9.0%)
Verhoogde transpiratie	270 (12.0%)	242 (10.6%)
Gynaecologisch	235 (10.5%)	340 (14.9%)
Duizeligheid	224 (10.0%)	200 (8.8%)
Misselijkheid	200 (8.9%)	208 (9.1%)
Osteoporose	116 (5.2%)	66 (2.9%)
Vaginale bloeding	90 (4.0%)	121 (5.3%)
Overige primaire kanker	84 (3.6%)	125 (5.3%)
Braken	50 (2.2%)	54 (2.4%)
Visuele stoornis	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 het IES-onderzoek waren de frequenties van ischemische cardiale voorvallen in de exemestaan- en de tamoxifen-arm respectievelijk 4,5% en 4,2%. Er werd geen significant verschil waargenomen voor individuele cardiovasculaire voorvallen, inclusief hypertensie (9,9% versus 8,4%), myocard-infarct (0,6% versus 0,2%) en hartfalen (1,1% versus 0,7%).

Exemestaan was in de IES-onderzoek geassocieerd met hogere incidentie van hypercholesterolemie in vergelijking met tamoxifen (3,7% versus 2,1%).

In een apart dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek naar postmenopauzale vrouwen met vroege borstkanker en laag risico die gedurende 24 maanden werden behandeld met exemestaan (N=73) of placebo (N=73), werd exemestaan in verband gebracht met een vermindering in plasma HDL-cholesterol van gemiddeld 7-9%, versus

een 1% verhoging bij placebo. Ook was er een vermindering in apolipoproteïne A1 van 5-6% in de exemestaangroep versus een vermindering van 0-2% in de placebogroep. De effecten op de andere lipidenparameters die werden geanalyseerd (totaalcholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne-B en lipoproteïne-a), bleken voor de twee behandelingsgroepen nagenoeg gelijk. De klinische relevantie van deze resultaten is niet duidelijk.

In het IES-onderzoek werden maagzweren in een hogere frequentie waargenomen in de exemestaan-arm dan in de tamoxifen-arm (0,7% versus <0,1%). De meerderheid van de patiënten op exemestaan met een maagzweer kreeg gelijktijdig een behandeling met NSAID's 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

Klinische studies zijn uitgevoerd met exemestaan dat in een enkelvoudige dosering van maximaal 800 mg werd gegeven aan gezonde vrouwelijke vrijwilligers en in een dagelijkse dosering van maximaal 600 mg aan postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker. Deze doseringen werden goed verdragen. De enkelvoudige dosis exemestaan die tot levensbedreigende symptomen zou kunnen leiden, is niet bekend. Bij ratten en honden werd letaliteit waargenomen na een enkelvoudige orale dosis equivalent aan respectievelijk 2000 en 4000 maal de aanbevolen dosis bij mensen op basis van mg/m². Er is geen specifiek tegengif voor overdosering. De behandeling moet symptomatisch zijn. Algemene ondersteunende zorg, waaronder frequente controles van de vitale functies en nauwkeurige observatie van de patiënt, is geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormoonantagonisten en aanverwante middelen, aromataseremmers, ATC-code: L02BG06.

Werkingsmechanisme

Exemestaan is een irreversibele, steroïdale aromataseremmer die structureel verwant is aan de natuurlijke stof androsteendion. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen primair geproduceerd in perifere weefsels door middel van de omzetting van androgenen in oestrogenen door het aromatasen-enzym. Het wegnemen van oestrogenen door middel van het remmen van aromatasen is een effectieve en selectieve behandeling van hormoon-afhankelijke borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagde oraal toegediend exemestaan vanaf een dosis van 5 mg significant de oestrogeenconcentraties in serum, waarbij maximale onderdrukking (>90%) plaatsvond bij een dosis van 10-25 mg. Bij postmenopauzale borstkankerpatiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis van 25 mg, werd de aromatasen-activiteit in het gehele lichaam verminderd met 98%.

Exemestaan heeft geen progestogene of oestrogene werking. Een geringe androgene werking, waarschijnlijk vanwege het 17-hydro-derivaat, is voornamelijk bij hoge dosering waargenomen. In onderzoeken met meerdere dagelijkse doses bleek exemestaan geen waarneembaar effect te hebben op de adrenale biosynthese van cortisol of aldosteron, gemeten voor of na de ACTH-proef. Hiermee is de selectiviteit aangetoond met betrekking tot de andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van steroïdhormonen.

Vervangende therapie met glucocorticoiden of mineralocorticoiden is daarom niet nodig. Een lichte niet dosis-afhankelijke stijging van LH- en FSH-spiegels in serum werd zelfs bij lage doses waargenomen: dit effect wordt echter verwacht in deze farmacologische klasse en is waarschijnlijk het gevolg van een terugkoppeling op hypofyseeniveau als gevolg van de vermindering van de oestrogeenspiegels, waardoor, ook bij postmenopauzale vrouwen, de secretie door de hypofyse van gonadotropinen wordt gestimuleerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante behandeling van vroege borstkanker

In een multicentre, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek (IES), uitgevoerd met 4724 postmenopauzale patiënten met oestrogeenreceptor-positieve of primaire borstkanker met onbekende receptor gevoeligheid,

werden patiënten die ziektevrij waren gebleven na het ontvangen van adjuvante tamoxifen-therapie gedurende 2 tot 3 jaar, gerandomiseerd naar groepen die 3 tot 2 jaar exemestaan (25 mg/dag) of tamoxifen (20 of 30 mg/dag) zouden ontvangen, zodat zij in totaal 5 jaar hormoontherapie kregen.

IES mediane follow-up van 52 maanden

Na een mediane duur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 52 maanden, lieten de resultaten zien dat een sequentiële behandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar adjuvante tamoxifen-behandeling in vergelijking met voortzetting van de behandeling met tamoxifen in verband kon worden gebracht met een klinisch en statistisch significante verbetering van de ziektevrije overleving (DFS). Analyse liet zien dat in de geobserveerde studieperiode exemestaan het risico op terugkeer van borstkanker met 24% verminderde in vergelijking met tamoxifen (hazard ratio 0,76; $p = 0,00015$). Het gunstige effect op de ziektevrije overleving dat exemestaan had in vergelijking met tamoxifen, was onafhankelijk van nodale status of voorgaande chemotherapie.

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

In de gehele studiepopulatie werd een trend van verbeterde totale overleving waargenomen voor exemestaan (222 doden) in vergelijking met tamoxifen (262 doden) met een hazard ratio van 0,85 (log-rank test: $p = 0,07362$), hetgeen een vermindering van 15% vertegenwoordigt van het overlijdensrisico ten gunste van exemestaan. Een statistisch significante vermindering van 23% voor wat betreft het risico op overlijden (hazard ratio voor totale overleving 0,77; Wald Chi- kwadraattest: $p = 0,0069$) werd waargenomen voor exemestaan in vergelijking met tamoxifen wanneer wordt gecorrigeerd voor de vooraf gespecificeerde prognostische factoren (dit zijn oestrogenreceptorstatus, nodale status, voorgaande chemotherapie, gebruik van HRT en gebruik van bisfosfonaten).

De voornaamste werkzaamheidsresultaten na 52 maanden bij alle patiënten (intention-to-treat-populatie) en de oestrogenreceptor-positieve patiënten

Eindpunt Populatie	Exemestaan Voorvallen /N (%)	Tamoxifen Voorvallen /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
ER+ patiënten	178 /2023 (8.8%)	211 /2021 (10.4%)	0.84 (0.68-1.02)	0.07569

* Log-rank test; ER+ patiënten = oestrogenreceptor-positieve 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 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.

In de extra analyse van de subverzameling van patiënten met oestrogenreceptor-positieve of onbekende status, was de niet-gecorrigeerde totale overlevings-hazard ratio 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$), wat een klinisch en statistisch significante vermindering van het overlijdensrisico van 17% betekent.

Resultaten uit de IES-botsstudie toonden aan dat vrouwen die met exemestaan waren behandeld na 2 tot 3 jaar behandeling met tamoxifen een matige vermindering van de botmineraaldichtheid lieten zien. In het totale onderzoek was gedurende de 30 maanden durende behandelingsperiode de incidentie van uit de behandeling voortkomende fracturen hoger bij patiënten die werden behandeld met exemestaan in vergelijking tot tamoxifen (respectievelijk 4,5% en 3,3%; $p = 0,038$).

Resultaten uit de IES-endometriaal subonderzoek wijzen uit dat er in de met exemestaan behandelde groep na 2 jaar behandeling een mediane vermindering van 33% was van de endometrium-dikte, vergeleken met geen waarneembare verandering in de tamoxifengroep. Endometriumverdikking, gerapporteerd aan het begin van de onderzoeksbehandeling, keerde voor 54% van de patiënten die werden behandeld met exemestaan terug naar normale waarden (<5 mm).

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 patiëntenaantallen. Deze lieten een trend zien ten gunste van exemestaan bij patiënten met meer dan 9 positieve knobbels, of eerdere chemotherapie CMF. Bij patiënten met een onbekende nodale status, eerdere andere chemotherapie, alsook een onbekende/ontbrekende status van eerdere hormonale therapie werd een niet statistisch significante trend ten gunste van tamoxifen gezien.

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

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

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

Resultaten van een botsonderzoek tonen aan dat behandeling met exemestaan gedurende 2 tot 3 jaar volgend op 3 tot 2 jaar tamoxifen behandeling botverlies doet toenemen tijdens de behandeling (gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline voor botmineraaldichtheid (BMD) na 36 maanden: -3,37 [ruggengraat], -2,96 [totaal heup] bij exemestaan en -1,29 [ruggengraat], -2,02 [totaal heup] bij tamoxifen). Aan het einde van de 24 maanden post-behandeling periode waren er echter minimale verschillen in de verandering in BMD vanaf baseline in beide behandelgroepen, waarbij de uiteindelijke afnames van de BMD op alle plaatsen in de tamoxifengroep enigszins groter waren (gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline van de BMD na 24 maanden na de behandeling: - 2,17 [ruggengraat], -3,06 [totaal heup] op exemestaan en -3,44 [ruggengraat], - 4,15 [totaal heup] op tamoxifen).

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

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 ($p = 0,004$).

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

	Aantal voorvallen		Hazard Ratio	
	Exemestaan	Tamoxifen	Hazard Ratio	p-waarde
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.

^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 peer-reviewed gecontroleerd klinisch trial-onderzoek, vertoonde exemestaan in een dagelijkse dosis van 25 mg een statistisch significante verlenging van overleving, tijd tot progressie (TTP) en tijd tot behandelingsfalen (Time to Treatment Failure (TTF)) in vergelijking met een standaard hormoonbehandeling met megestrolacetaat bij postmenopauzale patiënten met gevorderde borstkanker die na of tijdens de behandeling met tamoxifen als adjuvante therapie of als eerstelijnsbehandeling voor gevorderde ziekte, progressie van hun ziekte vertoonden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt exemestaan snel geabsorbeerd. Een groot gedeelte van de dosis wordt in het maagdarmselsel geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid bij mensen is onbekend, hoewel wordt verwacht dat deze beperkt wordt door een uitgebreid first-pass-effect. Een vergelijkbaar effect had bij ratten en honden een absolute biologische beschikbaarheid van 5% tot gevolg. Na een enkele dosis van 25 mg werden na 2 uur maximale plasmaspiegels bereikt van 18 ng/ml. Gelijktijdige inname met voedsel zorgt voor een toename van de biologische beschikbaarheid van 40%.

Distributie

Het verdelingsvolume van exemestaan, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid, is ongeveer 20.000 liter. De kinetiek is lineair en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is 24 uur. De binding aan plasma-eiwitten is 90% en onafhankelijk van concentratie. Exemestaan en zijn metabolieten binden zich niet aan rode bloedcellen.

Exemestaan cumuleert na herhaalde doses niet op onverwachte wijze.

Eliminatie

Exemestaan wordt gemetaboliseerd door oxidatie van de methyleen-helft op de 6-positie door het CYP3A4 isoenzym en/of door vermindering van de 17-keto-groep door aldoketoreductase gevolgd door conjugatie. De klaring van exemestaan is ongeveer 500 l/uur, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid.

De metabolieten zijn niet actief of de remming van aromatase is minder dan de moederverbinding.

De hoeveelheid die onveranderd in de urine wordt uitgescheiden, is 1% van de dosis. In de urine en feces werden binnen een week gelijke hoeveelheden (40%) ¹⁴C-gelabeld exemestaan uitgescheiden.

Speciale populaties

Leeftijd

Er werd geen significante correlatie gevonden tussen de systemische blootstelling aan exemestaan en de leeftijd van de proefpersonen.

Nierfunctiestoornissen

De systemische blootstelling aan exemestaan was bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (CLcr < 30 ml/min) tweemaal zo hoog als bij gezonde vrijwilligers.

Vanwege het veiligheidsprofiel van exemestaan wordt aanpassing van de dosis niet noodzakelijk geacht.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen was de blootstelling aan exemestaan twee- tot driemaal zo hoog als bij gezonde vrijwilligers. Vanwege het veiligheidsprofiel van exemestaan wordt aanpassing van de dosis niet noodzakelijk geacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies

De bevindingen van het toxicologisch onderzoek naar herhaalde doseringen bij ratten en honden waren in het algemeen toe te schrijven aan de farmacologische werking van exemestaan, zoals de effecten op voortplantingsorganen en aanverwante organen. Andere toxicologische effecten (op de lever, nieren of het centrale zenuwstelsel) werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende boven de maximale blootstelling aan mensen zijn. Daarmee zijn deze andere effecten voor klinisch gebruik slechts weinig relevant.

Mutageniciteit

Exemestaan bleek niet genotoxisch voor bacteriën (Ames-test), V79 Chinese hamstercellen, hepatocyten van ratten of in de muizen-micronucleustest. Hoewel exemestaan clastogeen was voor lymfocyten *in vitro*, was het niet clastogeen in twee *in vivo* uitgevoerde studies.

Reproductietoxicologie

Exemestaan was embryotoxisch voor ratten en konijnen bij systemische blootstellingsniveaus die vergelijkbaar waren met de niveaus die bij mensen worden bereikt bij een dosis van 25 mg/dag. Er was geen bewijs voor teratogeniteit.

Carcinogeniteit

Bij een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniteit bij vrouwelijke ratten, werden geen behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. Bij mannelijke ratten werd het onderzoek in week 92 beëindigd vanwege vroege sterfgevallen als gevolg van chronische nefropathie. Bij een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniteit bij muizen, werd bij de intermediaire en de hoge doses (150 en 450 mg/kg/dag) een toename van de incidentie van hepatische neoplasmen waargenomen voor beide geslachten. Dit resultaat wordt beschouwd als gerelateerd aan de inductie van microsomale leverenzymen, een effect dat bij muizen wordt waargenomen maar niet bij klinische studies. Een toename van de incidentie van adenomen van de niertubuli werd ook waargenomen bij mannelijke muizen bij de hoge dosering (450 mg/kg/dag). Deze verandering wordt beschouwd als soort- en geslachtsspecifiek en trad op bij een dosering die 63 maal hoger is dan de blootstelling die plaatsvindt bij de therapeutische dosis voor mensen. Geen van deze waargenomen effecten wordt beschouwd als klinisch relevant voor de behandeling van menselijke patiënten met exemestaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Mannitol
Crospovidon
Hypromellose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Polysorbaat 80
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Colloidaal siliciumdioxide, watervrij

Tabletomhulling:

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)

Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/Al blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

30, 60 100 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Devatis GmbH

Spitalstr. 22

79539 Lörrach

Duitsland

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

RVG 106972

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2011

Datum van laatste verlenging: 30 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 6.5 en 6.6: 6 september 2024