

1.3.1 **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exemestaan Synthon 25 mg, filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg exemestaan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,4 mg glucose (als glucosemonohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, filmomhulde, dubbelronde (ca. 6 mm) tabletten, met aan één zijde 'E9MT' en aan de andere zijde '25' ingeperst.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Exemestaan Synthon is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met vroeg-stadium oestrogenreceptorpositieve invasieve borstkanker (EBC), na een initiële adjuvante therapie van 2-3 jaar met tamoxifen.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

De aanbevolen dosering Exemestaan Synthon is eenmaal daags één filmomhulde tablet (25 mg) bij voorkeur in te nemen na een maaltijd.

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

Bij patiënten met gevorderde borstkanker, dient de behandeling met Exemestaan Synthon te worden voortgezet tot tumorprogressie is aangetoond.

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

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen wordt afgeraden.

4.3 Contra-indicaties

Exemestaan Synthon is gecontraïndiceerd bij

- patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, bij premenopauzale vrouwen en bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven .

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exemestaan Synthon dient niet te worden toegediend aan vrouwen met een premenopauzale endocriene status.

Daarom dient, wanneer dit klinisch van toepassing is, de postmenopauzale toestand eerst te worden vastgesteld door het bepalen van de spiegels van de LH, FSH en oestradiol.

Exemestaan Synthon dient met zorgvuldigheid te worden toegepast bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

Exemestaan Synthon is een sterk oestrogeenverlagend middel en er is een afname van de minerale botdichtheid (BMD) en een toename in de frequentie van fracturen waargenomen na toediening (zie rubriek 5.1). Bij de start van een adjuvante therapie met Exemestaan Synthon dienen vrouwen die lijden aan of een risico hebben op osteoporose hun initiële minerale botdichtheid te laten bepalen volgens de huidige richtlijnen en praktijk. Bij patiënten met een gevorderde ziekte dient de minerale botdichtheid van geval tot geval te worden bepaald. Hoewel er niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de therapeutische effecten bij de behandeling van het verlies aan minerale botdichtheid veroorzaakt door Exemestaan Synthon aan te tonen, dienen patiënten die met Exemestaan Synthon worden behandeld zorgvuldig te worden gecontroleerd en bij risicopatiënten dient een behandeling of een profylaxe voor osteoporose te worden gestart.

Routinebepaling van 25 hydroxyvitamine D-spiegels moet worden overwogen alvorens de behandeling met een aromataseremmer wordt gestart, gezien de hoge prevalentie van ernstige deficiëntie bij vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium. Vrouwen met een vitamine D-deficiëntie moeten vitamine D-supplementen krijgen.

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

Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro is aangetoond dat dit geneesmiddel wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 CYP3A4 en aldoketoreductasen (zie rubriek 5.2) en dat het geen van de belangrijkste CYP iso-enzymen remt. In een klinische farmacokinetische studie is aangetoond dat de specifieke remming van CYP

3A4 door ketoconazol geen significante invloed had op de farmacokinetiek van exemestaan.

In een interactieonderzoek met rifampicine, een potente CYP450 inductor, in een dosering van 600 mg per dag en een eenmalige dosis van 25 mg exemestaan, werd de AUC van exemestaan verlaagd met 54% en de C_{max} met 41%. Aangezien de klinische relevantie van deze interactie niet is beoordeeld, kan het gelijktijdig toedienen van middelen zoals rifampicine, anticonvulsiva (bijv. fenytoïne en carbamazepine) en kruidenpreparaten die hypericum perforatum (St. Janskruid) bevatten, waarvan bekend is dat zij CYP3A4 induceren, de effectiviteit van exemestaan verminderen.

Exemestaan dient met voorzichtigheid te worden toegepast met geneesmiddelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een kleine therapeutische breedte hebben. Er is geen klinische ervaring met het gelijktijdige gebruik van exemestaan en andere anti-kankergeneesmiddelen.

Exemestaan Synthon dient niet tegelijkertijd te worden toegediend met oestrogenbevattende geneesmiddelen, aangezien deze de farmacologische werking teniet zouden doen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of exemestaan overgaat in de borstvoeding. Exemestaan Synthon dient niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vrouwen die perimenopauzaal of in de vruchtbare leeftijd zijn

De arts dient de noodzaak van 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 en 4.4).

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

behandeling kregen met exemestaan na een initiële adjuvante therapie met tamoxifen.

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

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

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

De gemelde bijwerkingen uit klinische studies en de postmarketingervaring worden hieronder per orgaansysteem en per frequentie opgesomd.

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

Tabel 1:

<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	
Vaak:	Anorexia
<u>Psychische stoornissen</u>	
Zeer vaak	Depressie, slapeloosheid
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak:	Carpaal-tunnelsyndroom, paresthesie
Zelden	Slaperigheid
<u>Bloedvataandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Opvliegers
<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Buikpijn, misselijkheid
Vaak:	Braken, diarree, obstipatie, dyspepsie
<u>Lever- en galaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Stijging van leverenzymen, bilirubinegehalte in het bloed verhoogd, alkalisch fosfatase in het bloed verhoogd
Zelden:	Hepatitis (†), cholestatiche hepatitis (†)
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Verhoogde transpiratie
Vaak:	Alopecia, uitslag, urticaria, pruritus
Zelden:	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (†)
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</u>	
Zeer vaak:	Gewrichts- en skeletspierpijn (*)
Vaak:	Fractuur, osteoporose
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	
Zeer vaak:	Pijn, vermoeidheid
Vaak:	Perifeer oedeem, asthenie

(*) Omvat: artralgie, en minder frequent pijn in ledematen, osteoartritis, rugpijn, artritis, myalgie en stijve gewrichten.

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

(†) Frequentie is berekend als 3/X.

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

Ongewenste voorvallen en ziekten	Exemestaan (N = 2249)	Tamoxifen (N = 2279)
Opvliegers	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Vermoeidheid	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Hoofdpijn	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Slapeloosheid	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Verhoogde transpiratie	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Gynaecologisch	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Duizeligheid	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Misselijkheid	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporose	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Vaginale bloeding	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Overige primaire kankervormen	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Braken	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Stoornis van het gezichtsvermogen	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Trombo-embolie	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporotische fractuur	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Myocardinfarct	13 (0,6%)	4 (0,2%)

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

In het IES-onderzoek werd in vergelijking tot de tamoxifen-arm een hoger percentage hypercholesterolemie waargenomen in de exemestaan-arm (3,7% versus 2,1%).

In een afzonderlijk dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek onder postmenopauzale vrouwen met vroegstadium kanker met laag risico die gedurende 24 maanden werden behandeld met exemestaan (N=73) of placebo (N=73), werd exemestaan in verband gebracht met een gemiddelde afname in plasma HDL-cholesterol van 7-9% versus een toename van 1% in de placebo-arm. Er was ook een afname in apolipoproteïne A1 van 5-6% in de exemestaan-arm versus 0-2% in de placebo-arm. Het effect op de andere lipideparameters die werden geanalyseerd (totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne B en lipoproteïne-a) kwam in beide behandelingsarmen overeen. De klinische relevantie van deze resultaten is onduidelijk.

In het IES-onderzoek werd in vergelijking tot de tamoxifen-arm een hogere frequentie maagzweren waargenomen in de exemestaan-arm (0,7% versus <0,1%). De meerderheid van de exemestaan-patiënten met een maagzweer kreeg gelijktijdig een behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en/of had een voorgeschiedenis van maagzweren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met exemestaan kregen een groep gezonde vrouwelijke vrijwilligers een eenmalige dosis tot 800 mg, en een groep postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker een dagelijkse dosis tot 600 mg. Deze doseringen werden goed verdragen. De enkelvoudige dosis exemestaan die zou kunnen resulteren in levensbedreigende symptomen is niet bekend. Bij ratten en honden werd een eenmalige orale letale dosering vastgesteld, equivalent aan respectievelijk 2.000 en 4.000 maal de aanbevolen menselijke dosering op een mg/m² basis. Er is geen specifiek tegengif bij overdosering en behandeling dient symptomatisch te zijn. Algemene ondersteunende maatregelen, waaronder frequente controle van de vitale functies en zorgvuldige observatie van de patiënt, zijn vereist.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormoonantagonisten en aanverwante middelen, aromataseremmers

ATC-code: L02BG06

Werkingsmechanisme

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante behandeling van vroegstadium borstkanker

In een multi-centre gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (IES) uitgevoerd bij 4.724 postmenopauzale patiënten met oestrogeenreceptorpositieve borstkanker of primaire borstkanker met onbekende receptorgevoeligheid, werden patiënten die ziektevrij waren gebleven na gedurende 2 tot 3 jaar tamoxifentherapie te hebben gekregen, gerandomiseerd en kregen 3 tot 2 jaar exemestaan (25 mg per dag) of tamoxifen (20 tot 30 mg per dag) om een totale hormonale therapieduur van 5 jaar te kunnen afronden.

Mediane follow-upperiode van 52 maanden in het IES-onderzoek

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

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

In de gehele onderzoekspopulatie werd een trend waargenomen van een verbeterde algehele overleving voor exemestaan (222 doden) in vergelijking met tamoxifen (262 doden) bij een hazard ratio van 0,85 (log-rank test: p = 0,07362); dit betekent een risicoreductie van overlijden van 15% in het voordeel van exemestaan. In vergelijking met tamoxifen werd bij Exemestaan Synthon een statistisch significante risicoreductie van overlijden gezien van 23% (hazard ratio voor algehele overleving 0,77; Wald Chi kwadraat test: p = 0,0069) indien gecorrigeerd werd voor van tevoren gespecificeerde prognostische factoren (d.w.z. oestrogenreceptorstatus, nodale status, voorafgaande chemotherapie, het gebruik van hormoonsubstitutie therapie (HRT) en het gebruik van bisfosfonaten). De belangrijkste resultaten na 52 maanden met betrekking tot de effectiviteit bij alle patiënten (“intention to treat” populatie) en oestrogenreceptorpositieve patiënten zijn samengevat in de onderstaande tabel:

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 = oestrogenreceptorpositieve patiënten;

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

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

In de additionele analyse van de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende **oestrogeen**-receptorstatus, bedroeg de niet voor de algehele overleving gecorrigeerde hazard ratio 0,83 (log-rank test: $p = 0,04250$); dit betekent een klinisch en statistisch significante risicoreductie van overlijden van 17%. Resultaten uit het IES-botsonderzoek toonden aan dat vrouwen die behandeld werden met exemestaan nadat ze 2 tot 3 jaar met tamoxifen waren behandeld, een matige afname van de minerale botdichtheid vertoonden. In het gehele onderzoek werd de fractuurincidentie die optrad als gevolg van de behandeling, tijdens de 30 maanden durende behandelingsperiode geëvalueerd; de fractuurincidentie was hoger bij patiënten die met exemestaan behandeld werden ten opzichte van diegenen die met tamoxifen waren behandeld (respectievelijk 4,5% en 3,3%, $p=0,038$). Resultaten uit het IES-endometriumsonderzoek wijzen op een mediane afname van de dikte van het endometrium van 33% bij met exemestaan behandelde patiënten na een behandeling van 2 jaar terwijl deze bij de met tamoxifen behandelde patiënten niet noemenswaardig veranderde. De bij aanvang van het onderzoek gemelde verdikking van het endometrium keerde terug naar normale waarden (< 5 mm) bij 54% van de met exemestaan behandelde patiënten.

Mediane follow-upperiode van 87 maanden in het IES-onderzoek

Na een mediane behandelingsduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 87 maanden lieten de resultaten zien dat sequentiële behandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen gepaard ging met een klinisch en statistisch significante verbetering van de DFS vergeleken met voortzetting van de behandeling met tamoxifen. De resultaten toonden aan dat exemestaan in de waargenomen studieperiode het risico op recidive 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 op de DFS duidelijk ongeacht de nodale status of voorafgaande chemotherapie of hormonale therapie. Statistische significantie bleef niet aanhouden in enkele subgroepen met een klein aantal patiënten. Deze lieten een trend in het voordeel van exemestaan zien bij patiënten met meer dan 9 positieve knobbels, of voorafgaande chemotherapie CMF. Bij patiënten met onbekende nodale status, met een andere voorafgaande chemotherapie, evenals met onbekende/ontbrekende status van voorafgaande hormonale therapie, werd een niet statistisch significante trend in het voordeel van tamoxifen waargenomen. Daarnaast verlengde exemestaan significant de borstkankervrije overleving (hazard ratio 0,82, $p = 0,00263$) en de verre recidiefvrije overleving (hazard ratio 0,85, $p = 0,02425$).

Exemestaan verminderde ook het risico op contralaterale borstkanker, hoewel het effect in deze waargenomen studieperiode niet langer statistisch significant was (hazard ratio 0,74, $p = 0,12983$). In de hele studiepopulatie werd een trend waargenomen voor verbeterde totale overleving met exemestaan (373 sterfgevallen) vergeleken met tamoxifen (420 sterfgevallen) met een hazard ratio van 0,89 (log rank test: $p = 0,08972$), overeenkomend met een daling van 11% van het risico op overlijden in het voordeel van exemestaan. Wanneer dit gecorrigeerd wordt voor de vooraf gespecificeerde prognostische factoren (d.w.z. oestrogeenreceptorstatus, nodale status, voorafgaande chemotherapie, gebruik van HRT en gebruik van bisfosfonaten) werd in de gehele studiepopulatie een statistisch significante daling van 18% van het risico op overlijden (hazard ratio voor totale overleving 0,82; Wald chi kwadraattest: $p = 0,0082$) waargenomen met exemestaan vergeleken met tamoxifen.

In de aanvullende analyse voor de subgroep van patiënten met oestrogeenreceptorpositieve of onbekende status was de ongecorrigeerde hazard ratio voor de totale overleving 0,86 (log-rank test: $p = 0,04262$), wat overeenkomt met een klinisch en statistisch significante daling van 14% van het risico op overlijden.

Resultaten van een botsstudie wijzen erop dat behandeling met exemestaan gedurende 2 tot 3 jaar na 2 tot 3 jaar behandeling met tamoxifen het botverlies deed toenemen tijdens de behandeling (gemiddelde % verandering vanaf baseline voor de BMD na 36 maanden: -3,37 [wervelkolom], -2,96 [totale heup] met exemestaan en -1,29 [wervelkolom], -2,02 [totale heup], met tamoxifen). Aan het einde van 24 maanden na behandeling waren de verschillen in de verandering van de BMD vanaf baseline tussen beide behandelingsgroepen echter minimaal; in de tamoxifengroep was de uiteindelijke daling van de BMD op alle plaatsen iets groter (gemiddelde % verandering vanaf baseline voor de BMD 24 maanden na behandeling -2,17 [wervelkolom], -3,06 [totale heup] met exemestaan en -3,44 [wervelkolom], -4,15 [totale heup] met tamoxifen).

Het resultaat voor alle gemelde breuken 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 werd geen verschil opgemerkt in het aantal fracturen dat als gevolg van osteoporose werd gemeld

Behandeling van gevorderde borstkanker

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van Exemestaan Synthon 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 zijn metabolieten binden niet aan rode bloedcellen.

Exemestaan cumuleert niet op een onverwachte wijze na herhaalde toediening.

Eliminatie

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

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

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

Specifieke populaties

Leeftijd:

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

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($CL_{CR} \leq 30$ 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 onderzoeken: Bevindingen uit toxicologische repeat-dose onderzoeken 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*, was het niet clastogeen in twee *in vivo* onderzoeken.

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

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

Kern:

Mannitol (E421)

Hypromellose

Crospovidon (typeB)

Polysorbaat 80

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycollaat (type A)

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling van de tablet

Carmellose natrium (E466)
Maltrodextrine
Glucosemonohydraat
Titaniumdioxide (E171)
Stearinezuur (E570)
Geel ijzeroxide (E172)

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

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen in kartonnen doosjes met:

30, 90 en 100 tabletten; eenheidsdosering van 30 (30x1) tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Synthon BV, Microweg 22, 6545 CM Nijmegen, Nederland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118538

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 Januari 2016
Datum van laatste hernieuwing:

10 DATUM VAN HERZIEINING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 18 maart 2021.