

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aromasin omhulde tabletten 25 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame bestanddeel: exemestaan

Elke omhulde tablet bevat 25 mg exemestaan.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 30,2 mg sucrose en 0,003 mg methylparahydroxybenzoesaat (E218).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Ronde, dubbelbolle, gebroken witte, omhulde tablet, aan één zijde gemarkeerd met 7663.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aromasin is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptor (ER) positieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium, na een initiële adjuvante therapie van 2-3 jaar met tamoxifen.

Aromasin 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

Volwassen en oudere patiënten

De aanbevolen dosering Aromasin is één 25 mg tablet eenmaal daags, bij voorkeur na een maaltijd.

Bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium dient de behandeling met Aromasin te worden voortgezet tot afronding van de vijfjarige gecombineerde sequentiële adjuvante hormoontherapie (tamoxifen gevolgd door Aromasin), of eerder als de tumor terugkeert.

Bij patiënten met gevorderde borstkanker dient de behandeling met Aromasin 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 niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Bij premenopauzale vrouwen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aromasin 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 LH-, FSH- en oestradiolspiegels.

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

Aromasin tabletten bevatten sucrose en mogen niet worden toegediend aan patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie.

Aromasin tabletten bevatten methylparahydroxybenzoaat dat (mogelijk vertraagde) allergische reacties kan veroorzaken.

Aromasin is een sterk oestrogeenverlagend middel. Een afname van de botmineraaldichtheid (BMD) en een toename in de frequentie van fractures zijn waargenomen na toediening (zie rubriek 5.1). Bij aanvang van adjuvante therapie met Aromasin dienen vrouwen die lijden aan of een risico hebben op osteoporose een beoordeling van de uitgangswaarde van de botmineraaldichtheid te ondergaan volgens de huidige klinische richtlijnen en praktijk. Patiënten in een gevorderd stadium dienen op individuele basis hun botmineraaldichtheid te laten bepalen. Hoewel er niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de therapeutische effecten van het verlies van botmineraaldichtheid, veroorzaakt door de behandeling met Aromasin, aan te tonen, dienen patiënten die met Aromasin worden behandeld, zorgvuldig te worden gecontroleerd. Tevens dient bij risicopatiënten een behandeling voor of profylaxe van osteoporose te worden gestart.

Vanwege de hoge prevalentie van ernstige (25-hydroxy)vitamine D-deficiëntie bij vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium dient te worden overwogen om voor aanvang van de aromatoseremmerbehandeling een standaardbepaling van de 25-hydroxyvitamine D-concentratie te doen. Vrouwen met vitamine D-deficiëntie dienen een vitamine D-supplement te krijgen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Aromasin dient met voorzichtigheid te worden toegepast met geneesmiddelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een kleine therapeutische breedte hebben. Er is geen klinische ervaring in het gelijktijdige gebruik van Aromasin en andere antikanker geneesmiddelen.

Aromasin mag niet tegelijk worden toegediend met oestrogeenbevattende geneesmiddelen, aangezien deze de farmacologische werking teniet zouden doen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling van zwangere vrouwen aan Aromasin. Onderzoek bij dieren toonde reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Aromasin is daarom gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exemestaan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aromasin mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vrouwen in de perimenopauzale status of in de vruchtbare leeftijd

De arts moet de noodzaak van adequate anticonceptie bespreken met vrouwen die zwanger kunnen worden, inclusief perimenopauzale vrouwen en vrouwen die recentelijk postmenopauzaal zijn geworden, totdat hun postmenopauzale status volledig is vastgesteld (zie rubriek 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.

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

4.8 Bijwerkingen

Bij alle klinische studies die waren uitgevoerd met Aromasin bij een standaarddosis van 25 mg/dag werd Aromasin 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 borstkanker in een vroeg stadium die een adjuvante behandeling kregen met Aromasin 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 in de gehele patiëntenpopulatie met gevorderde borstkanker bedroeg 2,8%. De meest gemelde bijwerkingen waren opvliegers (14%) en misselijkheid (12%).

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

De gemelde bijwerkingen uit klinische studies en postmarketing ervaring zijn hieronder per orgaansysteem en per frequentie opgesomd.

De frequenties worden weergegeven 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:

Zeer vaak	Leukopenie ^(**)
Vaak	Trombocytopenie ^(**)
Niet bekend	Daling aantal lymfocyten ^(**)

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms	Overgevoeligheid
------	------------------

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak	Anorexia
------	----------

Psychische stoornissen:

Zeer vaak	Depressie, slapeloosheid
-----------	--------------------------

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Carpaletunnelsyndroom, paresthesie
Zelden	Slaperigheid

Bloedvataandoeningen:

Zeer vaak	Opvliegers
-----------	------------

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak	Buikpijn, misselijkheid
Vaak	Braken, diarree, obstipatie, dyspepsie

Lever- en galaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak	Hyperhidrose
Vaak	Haaruitval, huiduitslag, urticaria, jeuk
Zelden	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose ^(†)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zeer vaak	Gewrichts- en skeletspierpijn ^(*)
Vaak	Fractuur, osteoporose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak	Pijn, vermoeidheid
Vaak	Oedeem perifeer, asthenie

Onderzoeken:

Zeer vaak	Verhoogde leverenzymen, verhoogd bilirubine in bloed, verhoogd alkalische fosfatase in bloed
-----------	--

(*) Inclusief: gewrichtspijn, en minder frequent pijn in extremiteiten, artrose, rugpijn, gewrichtsontsteking, myalgie en stijve gewrichten.

(**) Bij patiënten met gevorderde borstkanker zijn trombocytopenie en leukopenie zelden gerapporteerd. Bij ongeveer 20% van de patiënten die met Aromasin 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 bij deze patiënten echter niet

significant in de tijd en er werd geen overeenkomstige toename in virusinfecties waargenomen. Deze effecten zijn niet waargenomen in studies bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium.

(†) Frequentie is gebaseerd op 3/X.

De onderstaande tabel toont de frequentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen en ziekten die, ongeacht het causale verband, in een studie naar borstkanker in een vroeg stadium (Intergroup Exemestane Study, IES) gemeld zijn bij patiënten, gedurende en tot 30 dagen na het staken 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 kankervormen	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Braken	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Stoornis van 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 de IES-studie bedroeg de frequentie van ischemische cardiale voorvallen in de exemestaan- en de tamoxifenarm respectievelijk 4,5% en 4,2%. Er werd geen significant verschil waargenomen voor enig individueel cardiovasculair voorval waaronder hypertensie (9,9% versus 8,4%), myocardinfarct (0,6% versus 0,2%) en hartfalen (1,1% versus 0,7%).

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

In een aparte dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium met een laag risico, behandeld met exemestaan (N = 73) of placebo (N = 73) gedurende 24 maanden, was exemestaan geassocieerd met een verlaging van plasma HDL-cholesterol van gemiddeld 7-9%, versus een 1% verhoging bij placebo. Er was ook een verlaging van 5-6% in apolipoproteïne A1 in de exemestaan groep versus 0-2% bij placebo. Het effect op de andere geanalyseerde lipidenparameters (totaal cholesterol, LDL cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne-B en lipoproteïne-a) was heel vergelijkbaar in de twee behandelgroepen. De klinische relevantie van deze resultaten is niet duidelijk.

In de IES-studie werd in vergelijking met de tamoxifenarm een hoger percentage maagzweren waargenomen in de exemestaanarm (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, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinische studies met Aromasin kreeg een groep gezonde vrouwelijke vrijwilligers een enkelvoudige 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 Aromasin die zou kunnen resulteren in levensbedreigende symptomen is niet bekend. Bij ratten en honden werd een enkelvoudige orale letale dosering vastgesteld, equivalent aan respectievelijk 2000 en 4000 maal de aanbevolen menselijke dosering op een mg/m² basis. Er is geen specifieke antistof voor overdosering en behandeling dient symptomatisch te zijn. Algemene ondersteunende maatregelen, inclusief frequente controles van de vitale functies en zorgvuldige observatie van de patiënt, zijn noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: steroïdale aromataseremmer; antineoplasticum, ATC: 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 oraal toegediend Aromasin 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 waargenomen, voornamelijk bij hoge doseringen. In onderzoeken met een dosering van meerdere malen per dag, had Aromasin geen waarneembare effecten op de biosynthese van cortisol of aldosteron in de bijniere, gemeten voor of na de ACTH-proef. Hiermee is de selectiviteit aangetoond ten aanzien van de andere enzymen die betrokken zijn bij de vorming van steroïdhormonen.

Glucocorticoïde of mineralocorticoïde substitutie is 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 borstkanker in een vroeg stadium

In een multi-centrum gerandomiseerde, dubbelblinde studie (IES), uitgevoerd bij 4724 postmenopauzale patiënten met oestrogeenreceptorpositieve borstkanker of primaire borstkanker met onbekende receptorgevoeligheid, werden patiënten die ziektevrij waren gebleven na gedurende 2 tot 3 jaar tamoxifentherapie te hebben gekregen, gerandomiseerd en kregen 3 tot 2 jaar Aromasin (25 mg per dag) of tamoxifen (20 tot 30 mg per dag) om een totale hormonale therapieduur van 5 jaar te kunnen afronden.

IES mediane follow-up van 52 maanden

Na een mediane therapieduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up periode van ongeveer 52 maanden bleek uit de resultaten dat sequentiële behandeling met Aromasin 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 Aromasin 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.

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

In de gehele studiepoppulatie 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 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

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 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 additionele analyse van de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende oestrogenreceptorstatus, 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 de IES-botsstudie toonden aan dat vrouwen die behandeld werden met Aromasin nadat ze 2 tot 3 jaar met tamoxifen waren behandeld, een matige afname van de minerale botdichtheid vertoonden. In de gehele studie werd de fractuurincidentie die optrad als gevolg van de behandeling tijdens de 30 maanden durende behandelingsperiode geëvalueerd; de fractuurincidentie was hoger bij patiënten die met Aromasin behandeld werden ten opzichte van diegenen die met tamoxifen waren behandeld (respectievelijk 4,5% en 3,3%, $p = 0,038$).

Resultaten uit de IES-endometriumsstudie wijzen op een mediane afname van de dikte van het endometrium van 33% bij met Aromasin behandelde patiënten na een behandeling van 2 jaar terwijl deze bij de met tamoxifen behandelde patiënten niet noemenswaardig veranderde. De bij aanvang van de studie gemelde verdikking van het endometrium keerde terug naar normale waarden (<5 mm) bij 54% van de met Aromasin behandelde patiënten.

IES mediane follow-up van 87 maanden

Resultaten lieten zien dat na een mediane behandelduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 87 maanden, een vervolgbehandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar van adjuvante tamoxifentherapie geassocieerd was met een klinische en statistisch significante verbetering in DFS vergeleken met continuering van tamoxifentherapie. De resultaten lieten zien dat Aromasin 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, $p = 0,02425$).

Aromasin 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 studiestudiepopulatie 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 studiestudiepopulatie.

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 studiepoppulatie 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 studiepoppulatie 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	p-waarde
	Exemestaan	Tamoxifen	Hazard ratio	
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

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

	Aantal voorvallen		Hazard ratio	p-waarde
	Exemestaan	Tamoxifen	Hazard ratio	
Contralaterale borstkanker	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158
Metastasevrije overleving ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Algehele overleving ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 87 maanden				
Ziektevrije overleving ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Borstkankervrije overleving ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Contralaterale borstkanker	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Metastasevrije overleving ^c	353	409	0,85 (95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Algehele overleving ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 119 maanden				
Ziektevrije overleving ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Borstkankervrije overleving ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Contralaterale borstkanker	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Metastasevrije overleving ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Algehele overleving ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

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

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

Behandeling van gevorderde borstkanker

In een gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch (peer reviewed) onderzoek gaf Aromasin 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 Aromasintabletten 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 enkelvoudige 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.

Eliminatie

Exemestaan wordt gemetaboliseerd door oxidatie van de methyleengroep op positie 6 door het CYP3A4 iso-enzym en/of reductie van de 17-keto groep door aldoketoreductase en wordt 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 Aromasin en de leeftijd van de persoon waargenomen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($CL_{cr} < 30$ ml/min) was de systemische blootstelling aan exemestaan tweemaal hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Op grond van het veiligheidsprofiel van exemestaan wordt een dosisaanpassing niet nodig geacht.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie was 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*, was het niet clastogeen in twee *in vivo* studies.

Reproductietoxiciteit

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

Carcinogeniciteit

In een tweejarige carcinogeniciteitsstudie bij vrouwelijke ratten werden geen behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. Bij mannelijke ratten werd de studie in week 92 beëindigd als gevolg van voortijdig overlijden door chronische nefropathie. In een tweejarige carcinogeniciteitsstudie bij muizen werd een toename gevonden van de incidentie van hepatische neoplasmata bij beide seksen bij tussenliggende en hoge doses (150 en 450 mg/kg/dag). Deze bevinding wordt verondersteld 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

Tabletkern: gehydrateerd colloïdaal siliciumdioxide (E551), crospovidon (E1202), hypromellose (E464), magnesiumstearaat (E470b), mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460i), natriumzetmeelglycolaat (A), polysorbaat (E433).

Suikeromhulsel: hypromellose (E464), polyvinylalcohol, simethicon, macrogol 6000, sucrose, licht magnesiumcarbonaat (E504), titaandioxide (E171), methylparahydroxybenzoaat (E218), cetylsterwas, talk (E553b), carnaubawas (E903).

Drukinkt: ethylalcohol, schellak (E904), ijzeroxide zwart (E172), titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Drie jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15, 20, 30, 90, 100 en 120 tabletten in stripverpakking (aluminium-PVDC/PVC-PVDC). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

In het register ingeschreven onder RVG 24443

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 oktober 1999
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 8 augustus 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

AROM NL SmPC 21G12 15Feb2022

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 14 februari 2022