

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Exemestan Sandoz 25 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg exemestaan

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten aan één kant bedrukt met 'E25' en vlak aan de andere kant.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Exemestan Sandoz is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met oestrogenreceptorpositieve invasieve vroege borstkanker na 2-3 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen.

Exemestan Sandoz is geïndiceerd bij de behandeling van gevorderde borstkanker bij vrouwen met een natuurlijke of opgewekte postmenopauzale toestand bij wie de ziekte is verergerd na een behandeling met antioestrogenen. Doeltreffendheid is niet aangetoond bij patiënten met een oestrogenreceptornegatieve toestand.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### *Volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosering van Exemestan Sandoz is één tablet van 25 mg eenmaal per dag, bij voorkeur na een maaltijd.

Bij patiënten met een vroege borstkanker moet de behandeling met Exemestan Sandoz worden voortgezet tot een volle vijf jaar gecombineerde sequentiële adjuvante hormonale therapie (tamoxifen gevolgd door Exemestan Sandoz) of eerder als er een relaps van de tumor optreedt.

Bij patiënten met een gevorderde borstkanker moet de behandeling met Exemestan Sandoz worden voortgezet tot er duidelijke tumorprogressie is.

#### *Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

### 4.3 Contra-indicaties

Exemestan Sandoz tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, bij premenopauzale vrouwen en bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exemestan Sandoz mag niet worden toegediend aan vrouwen met een premenopauzale endocriene status. Daarom moet, waar klinisch geïndiceerd, de postmenopauzale status worden geverifieerd door meting van de LH-, de FSH- en de oestradiolspiegels.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Exemestan Sandoz bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

Exemestan Sandoz tabletten bevatten een verboden stof, die een positief resultaat kan geven bij dopingcontroles.

Exemestaan is een krachtig oestrogeenverlagend middel. Een daling van de botdichtheid en een hogere frequentie van fracturen zijn waargenomen na toediening van exemestaan (zie rubriek 5.1). Bij het starten van een adjuvante behandeling met exemestaan moet bij vrouwen met osteoporose of een risico op osteoporose eerst de gezondheid van het bot worden geëvalueerd volgens de huidige klinische richtlijnen en praktijk. Bij patiënten met een gevorderde ziekte moet de botdichtheid (BMD) worden gevolgd afhankelijk van de individuele situatie. Er zijn geen toereikende gegevens over het effect van therapie bij de behandeling van het door exemestaan veroorzaakte verlies van botdichtheid, maar patiënten die worden behandeld met exemestaan, moeten toch zorgvuldig worden gevolgd en behandeld voor osteoporose en patiënten die een hoog risico lopen op osteoporose, moeten een profylactische behandeling krijgen.

Gezien de hoge prevalentie van ernstige vitamine D-deficiëntie bij vrouwen met een vroege borstkanker (EBC) moet worden overwogen om routinegewijs de 25-hydroxyvitamine D-spiegel te meten voor de start van een behandeling met aromataseremmers. Vrouwen met vitamine D-deficiëntie moeten vitamine D-supplementen krijgen.

Exemestan Sandoz bevat natrium

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 *in-vitrostudies* werd aangetoond dat het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) 3A4 en aldoketoreductasen (zie rubriek 5.2) en geen enkel belangrijk CYP-iso-enzym remt. In een klinische farmacokinetische studie had specifieke remming van CYP3A4 door ketoconazol geen significante effecten op de farmacokinetiek van exemestaan.

In een interactiestudie met rifampicine, een krachtige CYP450-inductor, in een dosering van 600 mg per dag en één enkele dosis van exemestaan 25 mg daalde de AUC van exemestaan met 54% en de  $C^{\max}$  met 41%. Aangezien de klinische relevantie van die interactie niet werd geëvalueerd, zou gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals rifampicine, anti-epileptica (bv. fenytoïne en carbamazepine) en kruidenproducten die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, waarvan bekend is dat ze CYP3A4 induceren, de doeltreffendheid van exemestaan kunnen verminderen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van exemestaan in combinatie met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via CYP3A4 en die een smal therapeutisch venster hebben. Er is geen klinische ervaring met gebruik van Exemestan in combinatie met andere antitumorale middelen.

Exemestan Sandoz mag niet samen met oestrogeenbevattende geneesmiddelen worden toegediend omdat die laatste zijn farmacologische werking zouden opheffen.

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

##### Zwangerschap

Er bestaan geen klinische gegevens over zwangerschappen bij vrouwen die werden blootgesteld aan Exemestaan. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom is Exemestan Sandoz gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of exemestaan in moedermelk wordt uitgescheiden. Exemestan Sandoz mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

##### Perimenopauzale vrouwen of vrouwen die kinderen kunnen krijgen

De arts moet de noodzaak van een adequate contraceptie bespreken met vrouwen die zwanger kunnen worden, met inbegrip van perimenopauzale vrouwen of vrouwen die recentelijk postmenopauzaal zijn geworden, tot duidelijk is aangetoond dat ze in de menopauze zijn (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Sufheid, slaperigheid, asthenie en duizeligheid werden gerapporteerd bij gebruik van het geneesmiddel. Patiënten moeten weten dat, als die symptomen optreden, de lichamelijke en/of geestelijke vermogens die vereist zijn om machines te bedienen of met een auto te rijden, verstoord kunnen zijn.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Exemestan Sandoz werd in alle klinische studies die werden uitgevoerd met Exemestan Sandoz in een standaarddosering van 25 mg/dag, doorgaans goed verdragen, en bijwerkingen waren gewoonlijk licht tot matig ernstig.

Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens bijwerkingen, was 7,4% bij patiënten met een vroege borstkanker die een adjuvante behandeling met exemestaan kregen na een initiële adjuvante behandeling met tamoxifen. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren warmteopwellingen (22%), gewrichtspijn (18%) en vermoeidheid (16%).

Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens bijwerkingen, was 2,8% in de totale populatie van patiënten met een gevorderde borstkanker. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren warmteopwellingen (14%) en nausea (12%).

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

De bijwerkingen die in klinische studies en de postmarketingervaring werden gerapporteerd, worden hieronder opgesomd volgens de systeem-/orgaanklasse en de frequentie.

De gerapporteerde bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens de systeemorgaanklasse en de frequentie. De frequenties worden gedefinieerd 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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

*Soms* Leukopenie (\*\*)

*Zelden* Trombocytopenie (\*\*)

*Niet bekend* Daling van het aantal lymfocyten (\*\*)

**Immuunsysteemaandoeningen**

*Soms* Overgevoeligheid

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen:**

*Vaak* Anorexie

**Psychische stoornissen:**

*Zeer vaak* Insomnia

*Vaak* Depressie

**Zenuwstelselaandoeningen:**

*Zeer vaak* Hoofdpijn

*Vaak* Duizeligheid, carpaletunnelsyndroom, paresthesie

*Soms* Somnolentie

**Bloedvataandoeningen:**

*Zeer vaak* Warmteopwellingen

**Maag-darmstelselaandoeningen:**

*Zeer vaak* Nausea

*Vaak* Buikpijn, braken, constipatie, dyspepsie, diarree

**Lever- en galaandoeningen**

*Soms* Hepatitis<sup>(†)</sup>, cholestatische hepatitis<sup>(†)</sup>, verhoogde leverenzymen<sup>(†)</sup>, verhoogd bilirubinegehalte in het bloed<sup>(†)</sup>, verhoogde bloedspiegel van alkalische fosfatase<sup>(†)</sup>

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

*Zeer vaak* Meer zweten

*Vaak* Rash, alopecia, urticaria, pruritus

*Soms* Acute veralgemeende exanthemateuze pustulose<sup>(†)</sup>

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

*Zeer vaak* Gewrichts-, spier- en botpijn (\*)

*Vaak* Osteoporose, fractuur

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

*Zeer vaak* Vermoeidheid

*Vaak* Pijn, perifeer oedeem

*Soms* Asthenie

(\*) Omvat: gewrichtspijn en minder vaak pijn in extremiteit, artrose, rugpijn, artritis, spierpijn en gewrichtsstijfheid

(\*\*) Bij patiënten met een gevorderde borstkanker werden zelden trombopenie en leukopenie gerapporteerd. Een occasionele daling van de lymfocyten werd waargenomen bij ongeveer 20% van de patiënten die exemestaan kregen, vooral bij patiënten met een vooraf bestaande lymfopenie; maar het gemiddelde aantal lymfocyten bij die patiënten veranderde metertijd niet significant en er werd geen overeenstemmende toename van virale infecties waargenomen. Die effecten werden niet waargenomen in studies bij patiënten met een vroege borstkanker.

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

De onderstaande tabel toont de frequentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen en ziekteverschijnselen in de IES-studie (die werd uitgevoerd bij patiënten met een vroege borstkanker) die werden gerapporteerd bij patiënten die de studiebehandeling kregen en tot 30 dagen na stopzetting van de studiebehandeling, ongeacht het oorzakelijke verband.

<b>Bijwerkingen en ziektes</b>	<b>Exemestaan (N = 2249)</b>	<b>Tamoxifen (N = 2279)</b>
Warmteopwellingen	491 (21,8%)	457 (20,1%)
Vermoeidheid	367 (16,3%)	344 (15,1%)
Hoofdpijn	305 (13,6%)	255 (11,2%)
Insomnia	290 (12,9%)	204 (9,0%)
Meer zweten	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Gynaecologische	235 (10,5%)	340 (14,9%)
Duizeligheid	224 (10,0%)	200 (8,8%)
Nausea	200 (8,9%)	208 (9,1%)
Osteoporose	116 (5,2%)	66 (2,9%)
Vaginale bloeding	90 (4,0%)	121 (5,3%)
Andere primaire kanker	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Braken	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Gezichtsstoornissen	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Trombo-embolie	16 (0,7%)	42 (1,8%)
Osteoporotische fractuur	14 (0,6%)	12 (0,5%)
Myocardinfarct	13 (0,6%)	4 (0,2%)

In de IES-studie was de frequentie van ischemische cardiale evenementen 4,5% in de exemestaangroep en 4,2% in de tamoxifengroep. Er werd geen significant verschil waargenomen in de individuele cardiovasculaire evenementen zoals hypertensie (9,9 versus 8,4%), myocardinfarct (0,6% versus 0,2%) en hartfalen (1,1% versus 0,7%).

In de IES-studie veroorzaakte exemestaan vaker hypercholesterolemie dan tamoxifen (3,7% vs. 2,1%).

In een aparte, dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij postmenopauzale vrouwen met vroege borstkanker met een laag risico die gedurende 24 maanden werden behandeld met exemestaan (N=73) of een placebo (N=73), verlaagde exemestaan de gemiddelde plasma-HDL-cholesterolconcentratie met 7-9% versus een stijging met 1% in de placebogroep. De concentratie van apolipoproteïne A1 daalde met 5-6% in de exemestaangroep en met 0-2% in de placebogroep. Het effect op de andere geanalyseerde

serumlipiden (totale cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne B en lipoproteïne-A) was vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen. De klinische betekenis van die resultaten is onduidelijk.

In de IES-studie werd vaker een maagulcus waargenomen in de exemestaangroep dan in de tamoxifengroep (0,7% versus < 0,1%). De meeste patiënten onder exemestaan met een maagulcus kregen tevens een behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen en/of hadden een voorgeschiedenis.

#### 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Voor België	Voor Luxemburg
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/ 40 B-1060 Brussel Website: <a href="http://www.fagg.be">www.fagg.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>	Direction de la Santé <a href="http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html">http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html</a> Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Nancy (F) <a href="http://crpv.chu-nancy.fr">http://crpv.chu-nancy.fr</a>

## 4.9 Overdosering

Er werden klinische studies uitgevoerd met Exemestan Sandoz met toediening van een enkele dosis van hoogstens 800 mg bij gezonde vrijwilligsters en een dosering van hoogstens 600 mg per dag bij postmenopauzale vrouwen met een gevorderde borstkanker; die doseringen werden goed verdragen. De eenmalige dosis van Exemestan Sandoz die levensbedreigende symptomen zou kunnen veroorzaken, is niet bekend. Bij ratten en honden werd letaliteit waargenomen na een enkele orale dosis equivalent aan respectievelijk 2.000- en 4.000 keer de aanbevolen dosering bij de mens in mg/m<sup>2</sup>. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering en de behandeling moet symptomatisch zijn. Algemene ondersteunende zorg met inbegrip van frequente monitoring van vitale tekenen en nauwe observatie van de patiënt is geïndiceerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: steroïdale aromataseremmer, antitumoraal agens  
ATC: L02BG06

Exemestaan is een irreversibele, steroïdale aromataseremmer, die structureel verwant is met het natuurlijke substraat androsteendion. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen vooral geproduceerd door omzetting van androgenen in oestrogenen via het aromatase-enzym in perifere weefsels. Oestrogeendeprivatie door remming van het aromatase is een doeltreffende en selectieve behandeling voor hormoonafhankelijke borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagde exemestaan p.o. de serumoestrogenconcentraties significant vanaf een dosis van 5 mg, een maximale suppressie (> 90%) werd verkregen met een dosis van 10-25 mg. Bij postmenopauzale

patiënten met borstkanker die werden behandeld met 25 mg per dag, verminderde de aromatisering in het hele lichaam met 98%.

Exemestaan heeft geen progestagene of oestrogene activiteit. Vooral met hoge doseringen werd een lichte androgene activiteit waargenomen, waarschijnlijk door het 17-hydroderivaat. In studies met herhaalde dagelijkse toediening had exemestaan geen aantoonbare effecten op de biosynthese van cortisol of aldosteron in de bijnieren gemeten voor en na toediening van ACTH. Dat toont aan dat exemestaan selectief is wat de andere enzymen betreft die een rol spelen bij de vorming van steroïden.

Daarom is een glucocorticoïd- of mineralocorticoïdsuppletie niet noodzakelijk. Een lichte, niet-dosisafhankelijke stijging van de serumspiegels van LH en FSH werd waargenomen, zelfs met lage doses: dat effect is evenwel te verwachten gezien de farmacologische klasse en is waarschijnlijk toe te schrijven aan een terugkoppeling op de hypofyse als gevolg van de daling van de oestrogeenspiegels, waardoor de secretie van gonadotrofines door de hypofyse wordt gestimuleerd, ook bij postmenopauzale vrouwen.

#### Adjuvante behandeling van vroege borstkanker

In een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie uitgevoerd bij 4.724 postmenopauzale patiënten met oestrogeenreceptorpositieve of onbekende primaire borstkanker werden patiënten die ziektevrij waren gebleven na een adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende 2 tot 3 jaar gerandomiseerd naar exemestaan (25 mg/dag) of tamoxifen (20 of 30 mg/dag) gedurende 3 tot 2 jaar om te komen tot een totale duur van 5 jaar hormonale behandeling.

Mediane follow-up van de IES gedurende 52 maanden

Na een mediane behandeling van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 52 maanden werd aangetoond dat een sequentiële behandeling met exemestaan na 2 tot 3 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen de ziektevrije overleving klinisch en statistisch significant verbeterde in vergelijking met een verdere behandeling met tamoxifen. Bij analyse werd vastgesteld dat exemestaan het risico op recidief van borstkanker tijdens de studieperiode met 24% verlaagde in vergelijking met tamoxifen (hazard ratio 0,76;  $p=0,00015$ ). Exemestaan verbeterde de ziektevrije overleving in vergelijking met tamoxifen ongeacht de toestand van de lymfklieren en de vroegere chemotherapie.

Exemestaan verlaagde ook significant het risico op heterolaterale borstkanker (hazard ratio 0,57,  $p=0,04158$ ).

In de totale studiepopulatie werd een trend tot betere totale overleving waargenomen met exemestaan (222 sterfgevallen) dan met tamoxifen (262 sterfgevallen) met een hazard ratio van 0,85 (log-ranktest:  $p = 0,07362$ ), dus een daling van het overlijdensrisico met 15% met exemestaan. Er werd een statistisch significante daling van het overlijdensrisico met 23% (hazard ratio van de totale overleving 0,77; Wald-chi-kwadraattest:  $p = 0,0069$ ) waargenomen met exemestaan in vergelijking met tamoxifen na correctie voor vooraf gespecificeerde prognostische factoren (d.w.z. ER-toestand, toestand van de lymfklieren, vroegere chemotherapie, gebruik van HST en gebruik van bisfosfonaten).

De belangrijkste resultaten wat de doeltreffendheid na 52 maanden betreft bij alle patiënten (intentie tot behandelen) en de oestrogeenreceptorpositieve patiënten:

Eindpunt	Exemestaan	Tamoxifen	Hazard ratio (95% BI)	p-waarde*
Populatie	Evenementen /n (%)	Evenementen /n (%)		
<b>Ziektevrije overleving<sup>a</sup></b>				

Alle patiënten	<b>354 /2.352</b> <b>(15,1%)</b>	<b>453 /2.372</b> <b>(19,1%)</b>	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
ER+ patiënten	<b>289 /2.023</b> <b>(14,3%)</b>	<b>370 /2.021</b> <b>(18,3%)</b>	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
<b>Heterolaterale borstkanker</b>				
Alle patiënten	<b>20 /2.352 (0,9%)</b>	<b>35 /2.372</b> <b>(1,5%)</b>	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
ER+ patiënten	<b>18 /2.023 (0,9%)</b>	<b>33 /2.021</b> <b>(1,6%)</b>	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
<b>Borstkankervrije overleving<sup>b</sup></b>				
Alle patiënten	<b>289 /2.352</b> <b>(12,3%)</b>	<b>373 /2.372</b> <b>(15,7%)</b>	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
ER+ patiënten	<b>232 /2.023</b> <b>(11,5%)</b>	<b>305 /2.021</b> <b>(15,1%)</b>	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
<b>Overleving zonder recidief op afstand<sup>c</sup></b>				
Alle patiënten	<b>248 /2.352</b> <b>(10,5%)</b>	<b>297 /2.372</b> <b>(12,5%)</b>	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
ER+ patiënten	<b>194 /2.023</b> <b>(9,6%)</b>	<b>242 /2.021</b> <b>(12,0%)</b>	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
<b>Totale overleving<sup>d</sup></b>				
Alle patiënten	<b>222 /2.352</b> <b>(9,4%)</b>	<b>262 /2.372</b> <b>(11,0%)</b>	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
ER+ patiënten	<b>178 /2.023</b> <b>(8,8%)</b>	<b>211 /2.021</b> <b>(10,4%)</b>	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

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

<sup>a</sup> Ziektevrije overleving wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een plaatselijk recidief of recidief op afstand, heterolaterale borstkanker of overlijden ongeacht de oorzaak;

<sup>b</sup> Borstkankervrije overleving wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een plaatselijk recidief of recidief op afstand, heterolaterale borstkanker of overlijden als gevolg van borstkanker;

<sup>c</sup> Overleving zonder recidief op afstand wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een recidief op afstand of overlijden als gevolg van borstkanker;

<sup>d</sup> Totale overleving wordt gedefinieerd als overlijden ongeacht de oorzaak.

Bij een aanvullende analyse van de subgroep van patiënten met een positieve of onbekende status voor oestrogeenreceptoren was de niet-gecorrigeerde hazard ratio van de totale overleving 0,83 (log-ranktest:  $p = 0,04250$ ), dus een klinisch en statistisch significante daling van het overlijdensrisico met 17%.

De resultaten van een botsstudie waren dat vrouwen die werden behandeld met exemestaan na 2 tot 3 jaar behandeling met tamoxifen, een matige daling van de botdichtheid vertoonden. In de totale studie was de totale incidentie van fracturen tijdens de behandelingsperiode van 30 maanden hoger bij de patiënten die werden behandeld met exemestaan, dan bij de patiënten die werden behandeld met tamoxifen (respectievelijk 4,5% en 3,3%,  $p=0,038$ ).

De resultaten van een endometriumbstudie waren dat er na 2 jaar behandeling een mediane daling van de dikte van het endometrium met 33% werd waargenomen bij de patiënten die werden behandeld met exemestaan, terwijl er geen duidelijke verandering werd waargenomen bij de patiënten die werden behandeld met tamoxifen. De verdikking van het endometrium die bij de start van de studiebehandeling werd gerapporteerd, werd normaal ( $< 5$  mm) bij 54% van de patiënten die werden behandeld met exemestaan.



### Mediane follow-up van de IES gedurende 87 maanden

Resultaten toonden aan 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 voortzetting van tamoxifentherapie. Uit de resultaten bleek dat exemestaan tijdens de geobserveerde studieperiode het risico van borstkankerrecidief significant verminderde met 16% in vergelijking met tamoxifen (hazard ratio 0,84;  $p=0,002$ ).

In het algemeen was het gunstige effect van exemestaan boven tamoxifen wat betreft de DFS duidelijk, ongeacht de nodale status of een eerdere chemotherapie of een hormoontherapie. Statistische significantie werd niet behouden in een paar subgroepen met kleine patiëntenaantallen. Deze vertoonden een trend 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 waargenomen.

Bovendien verlengde exemestaan de overleving zonder borstkanker significant (hazard ratio 0,82;  $p=0,00263$ ) en de overleving zonder recidief op afstand (hazard ratio 0,85;  $p=0,02425$ ). Exemestaan verminderde ook het risico van contralaterale borstkanker, hoewel het effect niet meer statistisch significant was in deze geobserveerde studieperiode (hazard ratio 0,74;  $p=0,12983$ ). In de hele studiepopulatie werd een trend waargenomen van verbeterde algehele overleving voor exemestaan (373 overlijdens) vergeleken met tamoxifen (420 overlijdensgevallen) met een hazard ratio 0,89 (log-rank test:  $p = 0,08972$ ). Dit betekent een afname van 11% in het overlijdensrisico ten gunste van exemestaan. Wanneer er gecorrigeerd werd voor de vooraf gespecificeerde prognostische factoren (d.w.z. oestrogeenreceptorstatus, nodale status, voorafgaande chemotherapie, gebruik van HRT en gebruik van bisfosfonaten) werd een statistisch significante afname 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 bijkomende analyse voor de subgroep van patiënten met oestrogeenreceptorpositieve status of onbekende status, bedroeg de niet-bijgestelde hazard ratio voor algehele overleving 0,86 (log-rank test:  $p=0,04262$ ). Dit is een klinisch en statistisch significante vermindering van het overlijdensrisico met 14%.

Resultaten van een botsonderzoek tonen aan dat behandeling met exemestaan gedurende 2 tot 3 jaar na 3 tot 2 jaar behandeling met tamoxifen 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 durende periode na de behandeling waren er evenwel minimale verschillen in de verandering van BMD in vergelijking met baseline voor beide behandelingsgroepen. Daarbij vertoonde de tamoxifengroep op alle plaatsen enigszins grotere verminderingen in BMD (gemiddelde procentuele verandering in vergelijking met baseline voor BMD 24 maanden na de behandeling: -2,17 [wervelkolom] en -3,06 [totale heup] voor exemestaan, en -3,44 [wervelkolom] en -4,15 [totale heup] voor 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.

### Behandeling van gevorderde borstkanker

In een gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie met peer review verlengde exemestaan in een dosering van 25 mg per dag de overleving, de tijd tot progressie (TTP) en de tijd tot mislukken van de

behandeling (TTF) statistisch significant in vergelijking met een standaard hormonale behandeling met megestrolacetaat bij postmenopauzale patiënten met een gevorderde borstkanker die progressie hadden vertoond na of tijdens behandeling met tamoxifen als adjuvante behandeling of als eerstelijns therapie bij gevorderde ziekte.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van exemestaan tabletten wordt exemestaan snel geabsorbeerd. De fractie van de dosis die in het maag-darmkanaal wordt geabsorbeerd, is hoog. De absolute biologische beschikbaarheid bij de mens is niet bekend, maar zal allicht beperkt zijn wegens een sterk eerstestap-effect. Een soortgelijk effect resulteerde in een absolute biologische beschikbaarheid bij ratten en honden van 5%. Na een enkele dosis van 25 mg werden maximale plasmaconcentraties van 18 ng/ml bereikt na 2 uur. Gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid met 40%.

### Distributie

Het distributievolume van exemestaan niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 20.000 l. De kinetiek is lineair en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is 24 uur. De binding aan plasmaproteïnen is 90% en hangt niet af van de concentratie. Exemestaan en zijn metabolieten binden zich niet aan rode bloedcellen.

Exemestaan hoopt zich niet op onverwachte wijze op na herhaalde toediening.

### Biotransformatie en eliminatie

Exemestaan wordt gemetaboliseerd door oxidatie van het methyleenresidu op positie 6 door het CYP3A4-iso-enzym en/of reductie van de 17-ketogroep door aldoketoreductase gevolgd door conjugatie.

De klaring van exemestaan bedraagt ongeveer 500 l/uur, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid.

De metabolieten zijn inactief of remmen het aromatase minder dan de moedermolecule.

De hoeveelheid die in onveranderde vorm in de urine wordt uitgescheiden, is 1% van de dosis. In de urine en de feces worden gelijke hoeveelheden (40%) met <sup>14</sup>C gemerkt exemestaan uitgescheiden binnen één week.

### Speciale populaties

#### Leeftijd

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

#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) was de systemische blootstelling aan exemestaan 2-maal hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

Gezien het veiligheidsprofiel van exemestaan wordt een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk geacht.

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de blootstelling aan exemestaan 2- tot 3-maal hoger dan bij gezonde vrijwilligers. Gezien het veiligheidsprofiel van exemestaan wordt een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk geacht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Toxicologische studies

Bevindingen van studies van de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden konden doorgaans worden toegeschreven aan de farmacologische activiteit van exemestaan, zoals effecten op de voortplantings- en accessoire organen. Andere toxicologische effecten (op de lever, de nieren of het centrale zenuwstelsel) werden alleen waargenomen bij een blootstelling die ruim hoger was dan de maximale blootstelling bij de mens. Dat wijst er dus op dat ze weinig relevant zijn voor de klinische praktijk.

### **Mutageniciteit**

Exemestaan was niet genotoxisch bij bacteriën (Amestest), in V79-Chinesehamstercellen, in rattenhepatocyten of in de muismicronucleustest. Hoewel exemestaan *in vitro* clastogeen was in lymfocyten, was het niet clastogeen in twee *in-vivostudies*.

### **Reproductietoxiciteit**

Exemestaan was embryotoxisch bij ratten en konijnen bij een systemische blootstelling die vergelijkbaar was met de blootstelling die bij de mens wordt verkregen bij toediening van 25 mg/dag. Er waren geen aanwijzingen van teratogeniciteit.

### **Carcinogeen potentieel**

In een studie van twee jaar waarin het carcinogene potentieel werd onderzocht bij wijfjesratten, werden geen aan de behandeling gerelateerde tumoren waargenomen. Bij mannelijke ratten werd de studie na 92 weken beëindigd wegens vroege sterfte door chronisch nierlijden. In een studie van twee jaar waarin het carcinogene potentieel werd onderzocht bij muizen, werd een hogere incidentie van levertumoren waargenomen bij de mannetjes- en de wijfjesdieren bij toediening van intermediaire en hoge doses (150 en 450 mg/kg/dag). Die bevinding wordt toegeschreven aan de inductie van hepatische microsomale enzymen, een effect dat wordt waargenomen bij muizen, maar niet in klinische studies. Bij toediening van de hoge dosis (450 mg/kg/dag) aan mannetjesmuizen werd ook een hogere incidentie van adenomen van de niertubuli waargenomen. Die verandering wordt als species- en geslachtsspecifiek beschouwd en trad op bij toediening van een dosis die overeenstemt met een 63 keer hogere blootstelling dan de blootstelling bij de mens bij toediening van de therapeutische dosering. Geen van die waargenomen effecten wordt klinisch relevant geacht bij de behandeling van patiënten met exemestaan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)  
Hypromellose E5  
Polysorbaat 80  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

Hypromellose 6cp (E 464)  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E 171)

### **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**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in witte opake PVC/PVdC-Alu blisterverpakkingen en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootte:

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 en 120 filmomhulde 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**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE373895

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

Datum van eerste uitgave van de vergunning: 23/07/2010

Datum van hernieuwing van de vergunning: 03/07/2015

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

Goedkeuringsdatum: 10/2019.