Aromasin

1 Naam van het geneesmiddel
Aromasin 25 mg omhulde tabletten

2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling
Werkzame stof: exemestan.

Elke omhulde tablet bevat 25 mg exemestan.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 30,2 mg sucrose en 0,003 mg methylparahydroxybenzoaat (E218).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 Farmaceutische vorm
Omhulde tablet.
Afgeronde, dubbelbolle, gebroken witte, omhulde tablet, aan één zijde gemerkt met “7663”.

4 Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Aromasin is aangewezen als adjuvante behandeling van invasieve borstkanker in een vroeg stadium (EBC) met positieve oestrogeenreceptoren bij postmenopauzale vrouwen na een initiële adjuvante behandeling van 2-3 jaar met tamoxifen.

Aromasin is aangewezen voor de behandeling van borstkanker in een gevorderd stadium bij vrouwen met een natuurlijke of geïnduceerde postmenopauze bij wie de ziekte geëvolueerd is na een anti-oestrogeenbehandeling. De doeltreffendheid is niet aangetoond bij patiënten met negatieve oestrogeenreceptoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen en oudere patiënten

De aanbevolen dosis Aromasin bedraagt 1 tablet van 25 mg, eenmaal daags, bij voorkeur na de maaltijd.

Bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium dient de behandeling met Aromasin voortgezet te worden tot voltooiing van 5 jaar gecombineerde sequentiële adjuvante hormoontherapie (tamoxifen gevolgd door Aromasin). In geval van tumorrecidief moet de behandeling vroeger stopgezet worden.

Bij patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium dient de behandeling met Aromasin voortgezet te worden tot duidelijke tumorprogressie.

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dient de dosis niet bijgesteld te worden (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen.

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 en vrouwen die borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aromasin mag niet toegediend worden aan vrouwen in de endocriene premenopauze. Daarom dient, telkens wanneer klinisch aangewezen, de postmenopauzale toestand bevestigd te worden door het bepalen van de LH-, FSH- en oestradiolspiegels.

Aromasin dient met omzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

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

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

Aromasin is een krachtige remmer van de oestrogeensynthese en een vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) en een toename van het aantal fracturen zijn waargenomen na toediening (zie rubriek 5.1). Aan het begin van de adjuvante behandeling met Aromasin moeten vrouwen met osteoporose of het risico van osteoporose een evaluatie van hun botmineraalgezondheid krijgen die geldt als uitgangswaarde voor de behandeling en gebaseerd is op actuele klinische richtlijnen en praktijk. Patiënten met gevorderde ziekte moeten hun botmineraaldichtheid laten evalueren geval per geval. Hoewel gegevens over de effecten van de behandeling op de door Aromasin geïnduceerde vermindering van de botmineraaldichtheid ontbreken, dienen patiënten die met Aromasin behandeld worden, van nabij gevolgd te worden en behandeling van of profylaxe tegen osteoporose dient bij risicopatiënten ingesteld te worden. .

Routinebeoordeling van 25-hydroxy-vitamine-D-waarden voorafgaand aan de aanvang van aromatase-inhibitietherapie moet worden overwogen, omwille van de hoge prevalentie van ernstige deficiëntie bij vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium. Vrouwen met vitamine-D-deficiëntie moet een vitamine-D-supplement toegediend 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 werd aangetoond dat het geneesmiddel gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 CYP3A4 en aldoketoreductasen (zie rubriek 5.2) en geen van de belangrijke CYP-iso-enzymen remt. In een klinische farmacokinetische studie toonde de specifieke remming van CYP3A4 door ketoconazol geen significante effecten op de farmacokinetiek van exemestan.

In een interactiestudie met rifampicine, een krachtige CYP450-inductor, in een dosis van 600 mg per dag en een eenmalige dosis exemestan 25 mg, was de AUC van exemestan verminderd met 54% en de C_{max} met 41%. Omdat de klinische relevantie van deze interactie niet geëvalueerd werd, kan de gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren zoals rifampicine, anticonvulsiva (bv. fenytoïne en carbamazepine) en kruidenpreparaten die *Hypericum perforatum* (sint-janskruid) bevatten, de doeltreffendheid van Aromasin verminderen.

Aromasin dient met omzichtigheid gebruikt te worden met geneesmiddelen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden en een nauw therapeutisch venster hebben. Er is geen klinische ervaring met het gelijktijdige gebruik van Aromasin met andere antikankergeneesmiddelen.

Aromasin mag niet gelijktijdig toegediend worden met geneesmiddelen die oestrogenen bevatten, omdat deze de farmacologische werking van Aromasin zouden tenietdoen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over aan Aromasin blootgestelde zwangerschappen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daarom is Aromasin gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding
Het is niet bekend of exemestan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aromasin mag niet toegediend worden aan vrouwen die borstvoeding geven.

Perimenopauzale of vruchtbare vrouwen
De arts moet de noodzaak van adequate anticonceptie bespreken met vrouwen die zwanger kunnen worden, met inbegrip van perimenopauzale vrouwen of vrouwen die recent postmenopauzaal geworden zijn, tot hun postmenopauzale toestand volledig bewezen is (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

Exemestan heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij gebruik van exemestan zijn sufheid, slaperigheid, asthenie en duizeligheid gemeld. De patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat indien deze effecten optreden, hun fysiek en/of mentaal vermogen om machines te bedienen of voertuigen te besturen verminderd kan zijn.

4.8 Bijwerkingen

In alle klinische studies uitgevoerd met Aromasin in een standaarddosis van 25 mg/dag werd Aromasin in het algemeen goed verdragen en de bijwerkingen waren meestal licht tot matig.

Het stopzettingspercentage omwille van ongewenste voorvallen bedroeg 7,4% bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium behandeld met een adjuvante behandeling met Aromasin na een initiële adjuvante behandeling met tamoxifen. De frequentst gemelde bijwerkingen waren opvliegers (22%), artralgie (18%) en vermoeidheid (16%).

Het stopzettingspercentage omwille van ongewenste voorvallen bedroeg 2,8% binnen de globale patiëntenpopulatie met borstkanker in een gevorderd stadium. De frequentst gemelde bijwerkingen waren opvliegers (14%) en misselijkheid (12%).

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

De bijwerkingen die tijdens klinische studies en na het op de markt brengen van het geneesmiddel werden gemeld, worden hierna vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥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	Lymfocytentelling verlaagd(**)

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms	Overgevoeligheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak	Anorexie

Psychische stoornissen:

Zeer vaak	Depressie, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Carpaal tunnel syndroom, paresthesie
Zelden	Slaperigheid

Bloedvataandoeningen:

Zeer vaak	Opvliegers

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak	Abdominale pijn, misselijkheid
Vaak	Braken, diarree, constipatie, dyspepsie

Lever- en galaandoeningen:

Zelden	Hepatitis(†), cholestatische hepatitis(†)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak	Hyperhidrose
Vaak	Alopecia, uitslag, urticaria, pruritus
Zelden	Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem(†)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak	Pijn, vermoeidheid
Vaak	Perifeer oedeem, asthenie

Onderzoeken:

Zeer vaak	Leverenzym verhoogd, bloedbilirubine verhoogd, bloedalkalinefosfatase verhoogd

(*) Omvat: artralgie, en minder frequent pijn in de extremiteiten, osteoartritis, rugpijn, artritis, myalgie en gewrichtsstijfheid.
(**) Bij patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium werden in zeldzame gevallen trombocytopenie en leukopenie gemeld. Bij ongeveer 20% van de patiënten die Aromasin kregen, werd een occasionele daling van de lymfocyten waargenomen, vooral bij patiënten met al bestaande lymfopenie; bij deze patiënten veranderden de gemiddelde lymfocytenwaarden echter niet significant na verloop van tijd en er werd geen overeenkomstige toename van virale infecties waargenomen. Deze effecten werden niet waargenomen bij patiënten behandeld in studies rond borstkanker in een vroeg stadium.
(†) Frequentie berekend met de regel van 3/X.

Onderstaande tabel toont de frequentie van vooraf bepaalde ongewenste voorvallen en aandoeningen in de studie van borstkanker in een vroeg stadium, Intergroup Exemestane Study (IES), ongeacht het oorzakelijke verband, gemeld door patiënten die de studiebehandeling kregen en tot 30 dagen na beëindiging van de studiebehandeling.

Ongewenste voorvallen en aandoeningen	**Exemestan (A = 2249)**	**Tamoxifen (A = 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%)
Overvloedig zweten	270 (12,0%)	242 (10,6%)
Gynaecologische aandoeningen	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%)
Ander primair carcinoom	84 (3,6%)	125 (5,3%)
Braken	50 (2,2%)	54 (2,4%)
Visusstoornis	45 (2,0%)	53 (2,3%)
Trombo-embolische complicaties	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 exemestan- en tamoxifenbehandelingsarmen respectievelijk 4,5% versus 4,2%. Er werd geen significant verschil waargenomen voor individuele cardiovasculaire voorvallen met inbegrip van hypertensie (9,9% versus 8,4%), myocardinfarct (0,6% versus 0,2%) en hartfalen (1,1% versus 0,7%).

In de IES-studie was exemestan geassocieerd met een grotere incidentie van hypercholesterolemie in vergelijking met tamoxifen (3,7% vs. 2,1%).

In een afzonderlijke dubbelblinde, gerandomiseerde studie met postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium met een laag risico behandeld met exemestan (A=73) of placebo (A=73) gedurende 24 maanden, was exemestan geassocieerd met een gemiddelde verlaging van de plasmaspiegels van HDL-cholesterol van 7-9% versus een verhoging van 1% met placebo. In de exemestangroep was er ook een apolipoproteïne A1 verlaging van 5-6% versus 0-2% voor placebo. Het effect op de andere geanalyseerde lipidenparameters (totaalcholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, apolipoproteïne-B en lipoproteïne-A) was heel vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen. De klinische significantie van deze resultaten is onduidelijk.

In de IES-studie werden maagzweren frequenter waargenomen in de exemestanarm in vergelijking met de tamoxifenarm (0,7% versus <0,1%). De meerderheid van de exemestanpatiënten met een maagzweer kregen een concomitante behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen en/of hadden 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be ; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

In klinische studies met Aromasin kregen gezonde vrouwelijke vrijwilligers tot 800 mg in een eenmalige dosis en postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een gevorderd stadium tot 600 mg per dag; deze doseringen werden goed verdragen. De eenmalige dosis Aromasin die zou kunnen resulteren in levensbedreigende symptomen is niet bekend. Bij ratten en honden werd letaliteit waargenomen na toediening van eenmalige orale dosissen equivalent aan respectievelijk 2000 en 4000 maal de aanbevolen dosis bij de mens op een mg/m^2 basis. Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering en de behandeling dient symptomatisch te zijn. Algemene ondersteunende maatregelen met inbegrip van frequente controle van de vitale functies en nauwgezette observatie van de patiënt zijn aanbevolen.

5 Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: steroïde aromataseremmer; antineoplasticum, ATC-code: L02BG06.

Werkingsmechanisme
Exemestan is een irreversibele steroïde aromataseremmer, structureel verwant aan het natuurlijke substraat, androstenedion. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen voornamelijk aangemaakt door omzetting van androgenen in oestrogenen door het enzym aromatase in de perifere weefsels. Oestrogeendeprivatie door aromataseremming is een doeltreffende en selectieve behandeling voor hormoonafhankelijke borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Bij postmenopauzale vrouwen verlaagde Aromasin per os significant de serumoestrogeenconcentraties vanaf een dosis van 5 mg en bereikte een maximale suppressie (>90%) met een dosis van 10-25 mg. Bij postmenopauzale patiënten met borstkanker die behandeld werden met de 25 mg/dag dosis, verminderde de volledige lichaamsaromatisering met 98%.

Exemestan heeft geen progestagene of oestrogene activiteit. Voornamelijk bij hoge dosissen werd een lichte androgene activiteit waargenomen, waarschijnlijk door het 17-hydroderivaat. In studies met meervoudige dosissen had Aromasin geen waarneembaar effect op de adrenale biosynthese van cortisol of aldosteron, gemeten vóór en na de ACTH-test, wat zijn selectiviteit aantoont tegenover andere enzymen betrokken bij de steroïdogenese.

Bijgevolg is een glucocorticoïde of mineralocorticoïde substitutie niet noodzakelijk. Een lichte, niet-dosisafhankelijke verhoging van de LH- en FSH-serumspiegels werd waargenomen, zelfs bij lage dosissen: dit effect wordt evenwel verwacht voor deze farmacologische klasse en is waarschijnlijk toe te schrijven aan de terugkoppeling in de hypofyse door de daling van de oestrogeenspiegels, die ook bij postmenopauzale vrouwen de afscheiding van gonadotropinen door de hypofyse stimuleren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Adjuvante behandeling van borstkanker in een vroeg stadium
In een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie (IES) uitgevoerd bij 4724 postmenopauzale patiënten met oestrogeenreceptorpositieve borstkanker of primaire borstkanker met onbekende receptorgevoeligheid, werden patiënten die ziektevrij bleven na 2-3 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen gerandomiseerd naar een behandeling van 3-2 jaar met Aromasin (25 mg/dag) of tamoxifen (20 of 30 mg/dag) om een hormoonbehandeling van 5 jaar te voltooien.

Mediane follow-up gedurende 52 maanden van de IES

Na een mediane behandelingsduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 52 maanden, bleek de sequentiële behandeling met Aromasin na 2 tot 3 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen geassocieerd te zijn met een klinisch en statistisch significante verbetering van de ziektevrije overleving (DFS) in vergelijking met een voortgezette behandeling met tamoxifen. De analyse van de geobserveerde studieperiode toonde dat Aromasin het risico van borstkankerrecidief verminderde met 24% in vergelijking met tamoxifen (hazard ratio 0,76; p=0,00015). De superioriteit van exemestan boven tamoxifen wat betreft de DFS was duidelijk, ongeacht de ganglionaire status of een vroegere chemotherapie.

Aromasin verminderde ook significant het risico van contralaterale borstkanker (hazard ratio 0,57, p = 0,04158).
Binnen de totale studiepopulatie werd een tendens tot een betere algemene overleving waargenomen voor exemestan (222 overlijdens) in vergelijking met tamoxifen (262 overlijdens) met een hazard ratio van 0,85 (log-rank test: p = 0,07362). Dit komt overeen met een vermindering van het overlijdensrisico met 15% in het voordeel van exemestan. Een statistisch significante vermindering van het overlijdensrisico met 23% werd waargenomen (hazard ratio voor globale overleving 0,77%, Wald chikwadraattest: p=0,0069) voor exemestan in vergelijking met tamoxifen na correctie voor de vooraf gespecificeerde prognostische factoren (namelijk OR-status, ganglionaire status, voorafgaande chemotherapie, gebruik van HST en gebruik van bisfosfonaten).

De belangrijkste doeltreffendheidsresultaten na 52 maanden bij alle patiënten (intention-to-treat populatie) en oestrogeenreceptorpositieve patiënten:

Eindpunt Populatie	Exemestan Voorvallen /A (%)	Tamoxifen Voorvallen /A (%)	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
OR+ 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
OR+ patiënten	**18** /2023 (0,9%)	**33** /2021 (1,6%)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Overleving zonder borstkanker [b]				
Alle patiënten	**289** /2352 (12,3%)	**373** /2372 (15,7%)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
OR+ patiënten	**232** /2023 (11,5%)	**305** /2021 (15,1%)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Overleving zonder recidief op afstand [c]				
Alle patiënten	**248** /2352 (10,5%)	**297** /2372 (12,5%)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
OR+ patiënten	**194** /2023 (9,6%)	**242** /2021 (12,0%)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Globale overleving [d]				
Alle patiënten	**222** /2352 (9,4%)	**262** /2372 (11,0%)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
OR+ patiënten	**178** /2023 (8,8%)	**211** /2021 (10,4%)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Log-rank test; OR+ patiënten = oestrogeenreceptorpositieve patiënten;
[a] Ziektevrije overleving is gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal recidief of een recidief op afstand, van contralaterale borstkanker of van overlijden alle oorzaken;
[b] Overleving zonder borstkanker is gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal recidief of recidief op afstand, van contralaterale borstkanker of overlijden door borstkanker;
[c] Overleving zonder recidief op afstand is gedefinieerd als het eerste optreden van recidief op afstand of overlijden door borstkanker;
[d] Globale overleving is gedefinieerd als het optreden van overlijden alle oorzaken.

In de bijkomende analyse voor de subgroep van patiënten met oestrogeenreceptorpositieve of -onbekende status bedroeg de niet-bijgestelde hazard ratio voor globale overleving 0,83 (log-rank test: p = 0,04250). Dit is een klinisch en statistisch significante vermindering van het overlijdensrisico met 17%.

Resultaten van de botsubstudie van de IES toonden bij vrouwen behandeld met Aromasin na een behandeling met tamoxifen van 2 tot 3 jaar een matige vermindering van de botmineraaldichtheid. In de globale studie was de incidentie van fracturen die tijdens de behandeling optraden die geëvalueerd werd tijdens de behandelingsperiode van 30 maanden, hoger bij de patiënten behandeld met Aromasin in vergelijking met tamoxifen (respectievelijk 4,5% en 3,3%, p = 0,038).

Resultaten van de endometriale substudie van de IES tonen na 2 jaar behandeling een mediane vermindering van de endometriumdikte van 33% bij de patiënten behandeld met Aromasin en geen opmerkelijke verandering bij patiënten behandeld met tamoxifen. De endometriumverdikking die gemeld werd aan het begin van de studiebehandeling herstelde zich (<5 mm) bij 54% van de patiënten behandeld met Aromasin.

Mediane follow-up gedurende 87 maanden van de IES

Resultaten lieten zien dat na een mediane behandelingsduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 87 maanden, een vervolgbehandeling met exemestan na 2 tot 3 jaar van adjuvante tamoxifentherapie geassocieerd was met een klinische en statistisch significante verbetering in DFS vergeleken met continuering van tamoxifentherapie. Uit de resultaten bleek dat Aromasin 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 de superioriteit van exemestan boven tamoxifen wat betreft de DFS duidelijk, ongeacht de ganglionaire status of een vroegere chemotherapie of hormoontherapie. Statistische significantie werd niet behouden in een paar subgroepen met kleine patiënten aantallen. Deze lieten een trend zien ten gunste van exemestan 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.

Bovendien verlengde exemestan ook significant de overleving zonder borstkanker (hazard ratio 0,82; p = 0,00263) en de overleving zonder recidief op afstand (hazard ratio 0,85; p = 0,02425).

Aromasin 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 globale overleving voor exemestan (373 overlijdens) vergeleken met tamoxifen (420 overlijdens) met een hazard ratio 0,89 (log-rank test: p = 0,08972). Dit betekent een reductie van 11% in het overlijdensrisico ten gunste van exemestan. Wanneer er gecorrigeerd werd voor de vooraf gespecificeerde prognostische factoren (namelijk oestrogeenreceptorstatus, nodale status, voorafgaande chemotherapie, gebruik van HRT en gebruik van bisfosfonaten) werd een statistisch significante reductie van 18% op het overlijdensrisico (hazard ratio voor globale overleving 0,82; Wald Chi-kwadraattest: p = 0,0082) gezien voor exemestan in vergelijking met tamoxifen in de hele studiepopulatie.

In de bijkomende analyse voor de subgroep van patiënten met oestrogeenreceptorpositieve of -onbekende status bedroeg de niet-bijgestelde hazard ratio voor globale 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 botsubonderzoek tonen aan dat behandeling met exemestan 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 exemestan en -1,29 [ruggengraat], -2,02 [totaal heup] bij tamoxifen).
Aan het einde van de 24 maanden post-behandeling periode waren er evenwel minimale verschillen in de verandering van BMD in vergelijking met de aanvangswaarden voor beide behandelingsgroepen. Daarbij vertoonde de tamoxifengroep op alle plaatsen enigszins grotere verminderingen in BMD (gemiddelde procentuele verandering in vergelijking met de aanvangswaarden voor BMD na 24 maanden na de behandeling: -2,17 [wervelkolom] en -3,06 [totale heup] voor exemestan, 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 exemestangroep 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.

Mediane follow-up gedurende 119 maanden van de IES
Resultaten lieten zien dat na een mediane behandelingsduur van ongeveer 30 maanden en een mediane follow-up van ongeveer 119 maanden, een vervolgbehandeling met exemestan na 2 tot 3 jaar van adjuvante tamoxifentherapie geassocieerd was met een klinische en statistisch significante verbetering in DFS vergeleken met continuering van tamoxifentherapie. Uit de analyse bleek dat exemestan tijdens de geobserveerde studieperiode het risico van borstkankerrecidief met 14% verminderde in vergelijking met tamoxifen (hazard ratio 0,86; p = 0,00393). De superioriteit van exemestan boven tamoxifen was wat de DFS betreft duidelijk, ongeacht de ganglionaire status of een vroegere chemotherapie.
Exemestan verlengde ook significant de overleving zonder borstkanker (hazard ratio 0,83, p<0,00152) en de overleving zonder recidief op afstand (hazard ratio 0,86, p = 0,02213). Exemestan verminderde ook het risico van contralaterale borstkanker; het effect was echter niet langer statistisch significant (hazard ratio 0,75, p = 0,10707).

In de hele studiepopulatie was de globale overleving niet statistisch verschillend tussen de twee groepen, met 467 overlijdens (19,9%) in de exemestangroep en 510 overlijdens (21,5%) in de tamoxifengroep (hazard ratio 0,91, p = 0,15737, niet gecorrigeerd voor meerdere testen). Voor de subgroep van patiënten met oestrogeenreceptorpositieve of -onbekende status was de niet-gecorrigeerde hazard ratio voor algehele overleving 0,89 (log-rank test: p = 0,07881) in de exemestangroep ten opzichte van de tamoxifengroep.

In de hele studiepopulatie werd een statistisch significante vermindering van het overlijdensrisico met 14% waargenomen (hazard ratio voor globale overleving 0,86; Wald Chi-kwadraattest: p = 0,0257) voor exemestan in vergelijking met tamoxifen na correctie voor de vooraf gespecificeerde prognostische factoren (namelijk OR-status, ganglionaire status, voorafgaande chemotherapie, gebruik van HST en gebruik van bisfosfonaten).

Bij met exemestan behandelde patiënten werd een lagere incidentie van andere tweede primaire kankers (niet-borstkanker) waargenomen dan bij alleen met tamoxifen behandelde patiënten (9,9% versus 12,4%).

In de hoofdstudie, die een mediane follow-up bij alle deelnemers van 119 maanden (0 – 163,94) en een mediane duur van de exemestanbehandeling van 30 maanden (0 – 40,41) had, werd de incidentie van botbreuken gemeld voor 169 patiënten (7,3%) in de exemestangroep, vergeleken met 122 patiënten (5,2%) in de tamoxifengroep (p = 0,004).

Doeltreffendheidsresultaten van IES bij postmenopauzale vrouwen met vroege borstkanker (ITT)

	Aantal voorvallen		Hazard ratio	
	Exemestan	Tamoxifen	Hazard ratio	p-waarde
Mediane behandeling van 30 maanden en mediane follow-up van 34,5 maanden				
Ziektevrije overleving[a]	213	306	0,69 (95% BI: 0,58-0,82)	0,00003
Overleving zonder borstkanker[b]	171	262	0,65 (95% BI: 0,54-0,79)	<0,00001
Contralaterale borstkanker	8	25	0,32 (95% BI: 0,15-0,72)	0,00340
Overleving zonder recidief op afstand[c]	142	204	0,70 (95% BI: 0,56-0,86)	0,00083
Globale overleving[d]	116	137	0,86 (95% BI: 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% BI: 0,67-0,88)	0,00015
Overleving zonder borstkanker[b]	289	373	0,76 (95% BI: 0,65-0,89)	0,00041
Contralaterale borstkanker	20	35	0,57 (95% BI: 0,33-0,99)	0,04158
Overleving zonder recidief op afstand[c]	248	297	0,83 (95% BI: 0,70-0,98)	0,02621
Globale overleving[d]	222	262	0,85 (95% BI: 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% BI: 0,75-0,94)	0,002
Overleving zonder borstkanker[b]	434	513	0,82 (95% BI: 0,72-0,94)	0,00263
Contralaterale borstkanker	43	58	0,74 (95% BI: 0,50-1,10)	0,12983
Overleving zonder recidief op afstand[c]	353	409	0,85 (95% BI: 0,74-0,98)	0,02425
Globale overleving[d]	373	420	0,89 (95% BI: 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% BI: 0,77-0,95)	0,00393
Overleving zonder borstkanker[b]	517	608	0,83 (95% BI: 0,74-0,93)	0,00152
Contralaterale borstkanker	57	75	0,75 (95% BI: 0,53-1,06)	0,10707
Overleving zonder recidief op afstand[c]	411	472	0,86 (95% BI: 0,75-0,98)	0,02213
Globale overleving[d]	467	510	0,91 (95% BI: 0,81-1,04)	0,15737

BI = betrouwbaarheidsinterval; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = intention-to-treat.
a. Ziektevrije overleving is gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal recidief of een recidief op afstand, van contralaterale borstkanker of van overlijden door alle oorzaken.
b. Overleving zonder borstkanker is gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal recidief of recidief op afstand, van contralaterale borstkanker of overlijden door borstkanker.
c. Overleving zonder recidief op afstand is gedefinieerd als het eerste optreden van recidief op afstand of overlijden door borstkanker.
d. Globale overleving is gedefinieerd als het optreden van overlijden door alle oorzaken.

Behandeling van borstkanker in een gevorderd stadium
In een gerandomiseerde, door vakgenoten beoordeelde, gecontroleerde klinische studie, toonde Aromasin 25 mg/dag een statistisch significante verlenging van de overleving, tijd tot progressie (TTP) en tijd tot behandelingsfalen (TTF) in vergelijking met de standaardhormoonbehandeling met

megestrolacetaat bij postmenopauzale patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium die evolueerde na of tijdens een behandeling met tamoxifen als adjuvante behandeling of als eerstelijnsbehandeling voor gevorderde ziekte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening van Aromasin tabletten wordt exemestan snel geabsorbeerd. De fractie van de dosis die uit het maagdarmkanaal wordt geabsorbeerd is aanzienlijk. De absolute biologische beschikbaarheid bij de mens is niet bekend, hoewel men verwacht dat ze beperkt is door een belangrijk first pass effect. 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 plasmaspiegels van 18 ng/ml bereikt. De inname met voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid met 40%.

Distributie
Het distributievolume van exemestan, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid, bedraagt ongeveer 20000 l. De kinetiek is lineair en de terminale eliminatiehalveringstijd bedraagt 24 u. De plasmaproteïnebinding bedraagt 90% en is concentratie-onafhankelijk. Exemestan en zijn metabolieten binden niet aan rode bloedcellen.
Er is geen onverwachte exemestanaccumulatie na herhaalde toediening.

Eliminatie
Exemestan wordt gemetaboliseerd door oxidatie van de methyleengroep op positie 6 door het iso-enzym CYP3A4 en/of reductie van de 17-ketogroep door aldoketoreductase gevolgd door conjugatie. De exemestanklaring, niet gecorrigeerd voor de orale biologische beschikbaarheid, bedraagt ongeveer 500 l/u.
De metabolieten zijn inactief of hebben een geringere aromataseremming dan de moederverbinding.
1% van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Binnen een week werden via de urine en feces equivalente hoeveelheden (40%) ^{14}C-gemerkt exemestan geëlimineerd.

Bijzondere populaties

Leeftijd
Er werd geen significante correlatie waargenomen tussen de systemische blootstelling aan Aromasin en de leeftijd van de patiënten.

Nierinsufficiëntie:
Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CL_{cr} <30 ml/min) was de systemische blootstelling aan exemestan twee maal hoger dan bij gezonde vrijwilligers.
Gezien het veiligheidsprofiel van exemestan wordt een dosisbijstelling niet noodzakelijk geacht.

Leverinsufficiëntie:
Bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie is de blootstelling aan exemestan 2-3 maal hoger dan bij gezonde vrijwilligers. Gezien het veiligheidsprofiel van exemestan wordt een dosisbijstelling niet noodzakelijk geacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies
De resultaten in toxicologische studies met herhaalde dosissen bij ratten en honden waren in het algemeen toe te schrijven aan de farmacologische activiteit van exemestan zoals de effecten op de voortplantingsorganen en de samenhangende organen. Andere toxicologische effecten (op de lever, de nieren of het centrale zenuwstelsel) werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinisch gebruik.

Mutageniciteit
Exemestan was niet genotoxisch bij bacteriën (Ames-test) in Chinese hamstercellen (V79), in de hepatocyten van ratten of in de microkerntest bij muizen. Hoewel exemestan clastogeen was in lymfocyten *in vitro*, was het dit niet in twee *in vivo* studies.

Reproductieve toxicologie
Exemestan was embryotoxisch bij ratten en konijnen bij systemische blootstellingsniveaus vergelijkbaar met die bij de mens bij een dosis van 25 mg/dag. Er was geen bewijs van teratogeniciteit.

Carcinogeniciteit
In een carcinogeniciteitsstudie van 2 jaar met vrouwelijke ratten werden geen behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. Bij mannelijke ratten werd de studie beëindigd in week 92 omwille van vroegtijdige overlijdens door chronische nefropathie. In een carcinogeniciteitsstudie van 2 jaar met muizen werd bij beide seksen een verhoogde incidentie van leverneoplasmen waargenomen met de tussenliggende en de hoge dosissen (150 en 450 mg/kg/dag). Deze bevinding wordt als gerelateerd beschouwd aan de inductie van microsomale leverenzymen, een effect waargenomen bij muizen, maar niet in klinische studies. Met de hoge dosis (450 mg/kg/dag) werd bij mannelijke muizen ook een verhoogde incidentie van nierkanaaladenomen waargenomen. Deze wijziging wordt als soort- en geslachtsspecifiek beschouwd en trad op bij een dosis die 63 maal hoger is dan de blootstelling bij de mens bij een therapeutische dosis. Geen van deze waargenomen effecten wordt als klinisch relevant beschouwd voor de behandeling van patiënten met exemestan.

6 Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: Gehydrateerd colloïdaal silicium; Crospovidon; Hypromellose; Magnesiumstearaat; Mannitol; Microkristallijne cellulose; Natriumzetmeelglycollaat (type A); Polysorbaat.

Suikeromhulling: Hypromellose; Polyvinylalcohol; Simethicon; Macrogol; Sucrose; Licht magnesiumcarbonaat; Titaandioxide (E171); Methylparahydroxybenzoaat (E218); Cetylesterwas; Talk; Carnaubawas.

Drukinkt: Ethylalcohol; Schellak; IJzeroxide (E172); Titaanoxide (E171).

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

15, 20, 30, 90, 100 en 120 tabletten in blisterverpakkingen (aluminium-PVDC/PVC-PVDC).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer NV/SA Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

BE208521

9 Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

a. Datum van de eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2000
b. Datum van laatste hernieuwing: 08 augustus 2008

10 Datum van herziening van de tekst

02/2022

BEL 21G12