

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribostan® 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Exemestan

Jede Filmtablette enthält 25 mg Exemestan.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, bikonvexe, weißliche Filmtablette, auf einer Seite mit der Prägung E25.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ribostan® ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen.

Ribostan® ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung von *Ribostan®* beträgt 1 Tablette (entsprechend 25 mg Exemestan) und sollte einmal täglich, vorzugsweise nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit *Ribostan®* bis zum Abschluss der fünfjährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von *Ribostan®*) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit *Ribostan®* so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich wird.

Bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder

Eine Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Ribostan® ist kontraindiziert bei Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, prämenopausalen Frauen, schwangeren oder stillenden Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribostan® soll nicht bei Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus angewendet werden. Daher soll, falls klinisch angezeigt, der postmenopausale Status durch Bestimmung der LH-, FSH- und Östrogen-Werte bestätigt werden.

Ribostan® soll nur mit Vorsicht bei Patientinnen mit Störungen der Leber- oder Nierenfunktion angewendet werden.

Exemestane verursacht eine ausgeprägte Östrogensenkung und nach seiner Anwendung wurde eine Verringerung der Knochendichte sowie eine erhöhte Frakturrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Bei adjuvanter Therapie mit Exemestane sollte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteoporose-Risiko die Knochendichte zu Beginn der Behandlung mittels Knochendensitometrie erhoben werden. Auch wenn keine zuverlässigen Daten über die Behandlung eines durch Exemestane verursachten Verlusts an Knochendichte vorliegen, sollte bei Risikopatienten eine Osteoporosebehandlung eingeleitet werden. Mit *Ribostan®* behandelte Patientinnen sollten sorgfältig überwacht werden.

Die Anwendung des Arzneimittels *Ribostan®* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde nachgewiesen, dass dieses Arzneimittel durch Cytochrom P 450 (CYP) 3A4 und Aldoketoreduktasen (siehe Abschnitt 5.2) metabolisiert wird und andere wichtige CYP-Isoenzyme nicht hemmt. In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik zeigte die spezifische Hemmung von CYP-3A4 durch Ketoconazol keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Exemestan.

In einer Therapiestudie zur Interaktion von Rifampicin, einem potenten CYP3A4-Induktor in einer Dosis von 600 mg täglich und Exemestan 25 mg/Tag wurde die AUC von Exemestan um 54 % und die C_{max} um 41 % reduziert. Da die klinische Relevanz dieser Interaktion bisher nicht untersucht wurde, könnte die Gabe von CYP3A4-induzierenden Substanzen, wie Rifampicin, Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin oder Carbamazepin) oder pflanzlichen Arzneimitteln, die Hypericum perforatum (Johanniskraut) enthalten, die Wirksamkeit von Exemestan reduzieren.

Exemestan darf nur mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden und ein enges therapeutisches Fenster besitzen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Exemestan mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln vor.

Ribostan® darf nicht zusammen mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese die pharmakologische Wirkung von Exemestan aufheben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Exemestan liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierstudien haben reproduktionstoxikologische Eigenschaften aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). *Ribostan®* ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exemestan in die Muttermilch übergeht. *Ribostan®* darf nicht an stillende Frauen verabreicht werden.

Frauen in der Perimenopause/Frauen, die schwanger werden können

Bis zum vollständigen Eintritt der Postmenopause muss der Arzt Frauen, die schwanger werden können (einschließlich Frauen in der Perimenopause und Frauen, bei denen die Postmenopause erst vor kurzem eingetreten ist), auf die Notwendigkeit einer effektiven Kontrazeption hinweisen (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels wurde über Benommenheit, Somnolenz, Asthenie und Schwindel berichtet. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass, falls dies eintritt, ihre für die Handhabung von Maschinen oder das Fahren eines Kraftfahrzeugs erforderlichen physischen und/oder mentalen Fähigkeiten beeinträchtigt werden können.

4.8 Nebenwirkungen

Exemestan wurde in allen klinischen Studien mit der Standarddosis von 25 mg/Tag generell gut vertragen; die aufgetretenen Nebenwirkungen waren gewöhnlich leicht oder mäßig stark. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse lag bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter adjuvanter Therapie mit Exemestan nach adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen bei 7,4 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (22 %), Gelenkschmerzen (18 %) und Erschöpfung (16 %). Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse lag bei den Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bei 2,8 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (14 %) und Übelkeit (12 %).

Die meisten Nebenwirkungen können mit den normalen pharmakologischen Folgen eines Östrogenentzugs erklärt werden (z. B. Hitzewallungen).

Nachfolgend sind die berichteten Nebenwirkungen nach Organklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Schlaflosigkeit
Häufig	Depression

Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Benommenheit, Karpaltunnelsyndrom
Gelegentlich	Schläfrigkeit
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Bauchschmerzen, Erbrechen, Verstopfung, Dyspepsie, Durchfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Verstärktes Schwitzen
Häufig	Hautausschlag, Haarausfall
Skelettmuskulatur- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen der Gelenke und Skelettmuskulatur ^(*)
Häufig	Osteoporose, Frakturen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Erschöpfung
Häufig	Schmerzen, periphere Ödeme
Gelegentlich	Abgeschlagenheit

^(*) einschließlich: Gelenkschmerzen und weniger häufig Gliederschmerzen, Osteoarthritis, Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschmerzen und Gelenksteifigkeit

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom wurde selten über Thrombozytopenie und Leukopenie berichtet. Bei etwa 20 % der Patientinnen ist unter Exemestan ein gelegentlicher Rückgang der Lymphozyten beobachtet worden. Besonders betroffen davon waren Patientinnen mit einer bereits bestehenden Lymphopenie. Die durchschnittliche Zahl der Lymphozyten änderte sich jedoch nicht signifikant im Laufe der Zeit und es wurde keine entsprechende Zunahme an Virusinfektionen beobachtet. Derartige Effekte wurden bei Patientinnen, die in Studien mit frühem Mammakarzinom behandelt wurden, nicht beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Ein Anstieg der Leberfunktionsparameter einschließlich der Leberenzyme, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase wurde beobachtet.

Die nebenstehende Tabelle zeigt die Häufigkeiten von im Voraus definierten Nebenwirkungen und Erkrankungen in der Studie mit frühem Mammakarzinom (IES), die, unabhängig von einem Kausalzusammenhang, bei Patientinnen während und bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Studien-Behandlung berichtet wurden.

In der IES-Studie lag die Häufigkeit von ischämischen kardialen Ereignissen im Behandlungsarm mit Exemestan bei 4,5 % und in dem mit Tamoxifen bei 4,2 %. Für jedes

einzelne kardiovaskuläre Ereignis, einschließlich Hypertonie (9,9 % versus 8,4 %), Herzinfarkt (0,6 % versus 0,2 %) oder Herzinsuffizienz (1,1 % versus 0,7 %) wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet.

In der IES-Studie kam es unter Exemestan häufiger zu einer Hypercholesterinämie als unter Tamoxifen (3,7 % vs. 2,1 %).

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten Studie wurden postmenopausale Frauen mit frühem Mammakarzinom über 24 Monate mit Exemestan (n = 73) oder Placebo (n = 73) behandelt. Hierbei kam es unter Exemestan zu einer durchschnittlichen Erniedrigung der Plasma-HDL-Cholesterinwerte um 7 bis 9 % im Vergleich zu einem 1%igen Anstieg bei Placebo. Das Apolipoprotein A1 war in der Exemestan-Gruppe ebenfalls um 5 bis 6 % erniedrigt gegenüber 0 bis 2 % unter Placebo. Die Auswirkungen auf die anderen untersuchten Lipid-Parameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Apolipoprotein-B und Lipoprotein-A) waren in den beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich. Die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Im Vergleich zu Tamoxifen traten in der IES-Studie im Behandlungsarm mit Exemestan mehr Magengeschwüre auf (0,7 % versus <0,1 %). Die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen mit Magengeschwüren unter Exemestan erhielt nichtsteroidale Antiphlogistika als Begleitmedikation und/oder hatte eine Ulkusanamnese.

Nebenwirkungen aus den Erfahrungen nach Markteinführung

Leber- und Gallenerkrankungen: Hepatitis, cholestatische Hepatitis

Da hier Nebenwirkungen auf freiwilliger Basis und von einer Gruppe mit unbekannter Größe berichtet werden, ist es nicht immer möglich, deren Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen oder einen ursächlichen Zusammenhang mit der Medikation herzustellen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Exemestan erhielten gesunde weibliche Probanden Einzeldosen bis zu 800 mg/Tag und Frauen in der Postmenopause mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bis zu 600 mg/Tag. Beide Dosierungen sind gut vertragen worden. Die Einzeldosis von Exemestan, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hätte, ist beim Menschen bisher nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden sind nach peroraler Gabe von Exemestan Todesfälle beim 2000- bis 4000-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis, bezogen auf m² Körperoberfläche, aufgetreten. Bei Überdosierung von Exemestan ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Die Behandlung von Überdosierungsercheinungen erfolgt symptomorientiert und schließt unterstützende Maßnahmen, regelmäßige Überwachung der lebenswichtigen Funktionen und eine genaue Beobachtung der Patientin ein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, endokrine Therapie, Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Enzym-Inhibitoren

ATC-Code: L02BG06

Exemestan ist ein irreversibler, steroidal Aromatasehemmer und gleicht in seiner Struktur dem natürlichen Substrat Androstendion.

Bei Frauen in der Postmenopause erfolgt die Östrogensynthese primär in den peripheren Geweben. Dabei werden Androgene durch das Enzym Aromatase in Östrogene umgewandelt. Der Östrogenentzug durch Aromatasehemmung stellt daher eine wirksame und spezifische Maßnahme zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem Mammakarzinom dar. Die Serumöstrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen werden beginnend mit

Nebenwirkungen und Erkrankungen	Exemestan (n = 2249)	Tamoxifen (n = 2279)
Hitzewallungen	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Erschöpfung	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Kopfschmerzen	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Schlaflosigkeit	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Verstärktes Schwitzen	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynäkologische Beschwerden	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Benommenheit	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Übelkeit	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporose	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Vaginalblutungen	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Andere primäre Krebserkrankungen	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Erbrechen	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Sehstörungen	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Thromboembolie	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporotische Frakturen	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Herzinfarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

einer Dosierung von 5 mg Exemestan p.o. signifikant unterdrückt, bei täglichen Dosierungen zwischen 10 und 25 mg wird der Serum-Östrogenspiegel um mehr als 90 % abgesenkt.

Die tägliche Gabe von 25 mg führte bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom zu einer Reduktion der Gesamtaromataseaktivität um 98 %.

Exemestan hat keinerlei gestagene oder östrogene Wirkung. Die bei hohen Dosierungen beobachtete leichte androgene Wirkung ist im Wesentlichen auf den 17-Hydroxy-Androstendionmetaboliten zurückzuführen. Als weiteren Hinweis auf die Selektivität der Substanz im Hinblick auf andere, an der Steroidsynthese beteiligte Enzyme zeigte Exemestan, bei täglicher Mehrfachdosierung, keine nachweisbare Wirkung auf die Biosynthese der Nebennierenrindenhormone Cortisol und Aldosteron, vor oder nach ACTH-Challenge gemessen.

Während einer Therapie mit Exemestan ist es folglich auch nicht erforderlich, Glukokortikoide oder Mineralokortikoide zu substituieren. Selbst bei niedrigen Dosen konnte eine nicht dosisabhängige leichte Erhöhung der Serumspiegel für LH und FSH beobachtet werden: Dieser Effekt ist jedoch für die pharmakologische Gruppe nicht unerwartet, und ist wahrscheinlich das Ergebnis einer auch bei postmenopausalen Frauen von Östrogenen gesteuerten Rückkoppelung mit dem hypothalamisch-hypophysären System mit der Folge einer reaktiven Erhöhung von Gonadotropinen.

Adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms

In einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie erhielten 4724 postmenopausale Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem oder unbekanntem, primärem Mammakarzinom, die unter einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie über 2 bis 3 Jahre ohne Krankheitszeichen waren, randomisiert 2 bis 3 Jahre entweder Exemestan (25 mg/Tag) oder 20 bis 30 mg Tamoxifen/Tag bis zum Abschluss einer insgesamt fünfjährigen Hormonbehandlung.

Nach einer medianen Behandlungsdauer von ca. 30 Monaten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 52 Monaten zeigten die Ergebnisse, dass, nach einer 2- bis 3-jährigen adjuvanten Behandlung mit Tamoxifen, die sequenzielle Therapie mit Exemestan mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Vergleich mit der fortgesetzten Tamoxifen-Behandlung verbunden war. Eine Analyse zeigte, dass Exemestan während des untersuchten Studienzeitraums im Vergleich zu Tamoxifen das Risiko eines Rezidives des Mammakarzinoms um 24 % verringerte (hazard ratio 0,76; $p = 0,00015$). Der positive Effekt von Exemestan gegenüber Tamoxifen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben war unabhängig vom Nodalstatus oder einer vorausgegangenen Chemotherapie.

Darüber hinaus verringerte Exemestan signifikant das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms.

In der gesamten Studienpopulation zeichnete sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich mit Tamoxifen (262 Todesfälle) ein Trend zugunsten von Exemestan (222 Todesfälle) ab (hazard ratio 0,85; Log-rank Test: $p = 0,07362$). Dies entsprach einer 15%igen Verminderung des Sterberisikos zugunsten von Exemestan.

Nach einer Adjustierung entsprechend den im Voraus festgelegten prognostischen Faktoren (wie z.B. Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, vorangegangene Chemotherapie, Hormonersatztherapie und die Anwendung von Biphosphaten) wurde mit 23 % eine statistisch signifikante Verminderung des Sterberisikos zugunsten von Exemestan im Vergleich mit Tamoxifen beobachtet (hazard ratio für das Gesamtüberleben 0,77; Wald-chi-square-Test: $p = 0,0069$).

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen Patientinnen (intention to treat population) und den Östrogenrezeptor-positiven (ER+) Patientinnen sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

In einer weiteren Analyse der Patientenpopulation mit Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen oder Patientinnen mit unbekann-

tem Hormonrezeptor-Status betrug die hazard ratio für das unadjustierte Gesamtüberleben 0,83 (Log-rank-Test: $p = 0,04250$), was einer klinisch und statistisch signifikanten 17%igen Verminderung des Sterberisikos entspricht.

Die Ergebnisse einer Knochen-Substudie zeigten, dass es bei Frauen, die nach 2 bis 3 Behandlungsjahren mit Tamoxifen mit Exemestan weiterbehandelt wurden, zu einem leichten Verlust an Knochendichte kommt. In der Gesamtstudie war die beobachtete therapiebedingte Frakturhäufigkeit bei den Patientinnen, die Exemestan erhielten, in den 30 Behandlungsmonaten höher als unter Tamoxifen (4,5 % bzw. 3,3 %, $p = 0,038$).

Die Ergebnisse einer Endometrium-Substudie weisen darauf hin, dass bei den mit Exemestan behandelten Patientinnen nach 2 Behandlungsjahren die Dicke des Endometriums um median 33 % abgenommen hat gegenüber keinen sichtbaren Veränderungen bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen. Nach Behandlungsbeginn mit Exemestan normalisierte (<5 mm) sich in 54 % der Fälle eine zuvor beobachtete Verdickung des Endometriums wieder.

Endpunkt Population	Exemestan Ereignisse/n (%)	Tamoxifen Ereignisse/n (%)	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert*
Krankheitsfreies Überleben^a				
Alle Patientinnen	354/2352 (15,1 %)	453/2372 (19,1 %)	0,76 (0,67 – 0,88)	0,00015
ER+ Patientinnen	289/2023 (14,3 %)	370/2021 (18,3 %)	0,75 (0,65 – 0,88)	0,00030
Kontralaterales Mammakarzinom				
Alle Patientinnen	20/2352 (0,9 %)	35/2372 (1,5 %)	0,57 (0,33 – 0,99)	0,04158
ER+ Patientinnen	18/2023 (0,9 %)	33/2021 (1,6 %)	0,54 (0,30 – 0,95)	0,03048
Mammakarzinomfreies Überleben^b				
Alle Patientinnen	289/2352 (12,3 %)	373/2372 (15,7 %)	0,76 (0,65 – 0,89)	0,00041
ER+ Patientinnen	232/2023 (11,5 %)	305/2021 (15,1 %)	0,73 (0,62 – 0,87)	0,00038
Fernmetastasenfreies Überleben^c				
Alle Patientinnen	248/2352 (10,5 %)	297/2372 (12,5 %)	0,83 (0,70 – 0,98)	0,02621
ER+ Patientinnen	194/2023 (9,6 %)	242/2021 (12,0 %)	0,78 (0,65 – 0,95)	0,01123
Gesamtüberleben^d				
Alle Patientinnen	222/2352 (9,4 %)	262/2372 (11,0 %)	0,85 (0,71 – 1,02)	0,07362
ER+ Patientinnen	178/2023 (8,8 %)	211/2021 (10,4 %)	0,84 (0,68 – 1,02)	0,07569

* Log-rank Test; ER+ Patientinnen = Östrogenrezeptor-positiv Patientinnen.

^a Krankheitsfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von lokalen Rezidiven oder Fernmetastasen, kontralateralem Brustkrebs oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).

^b Mammakarzinom freies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten lokaler Rezidive oder Fernmetastasen, kontralateralem Brustkrebs oder bis zum Tod infolge des Mammakarzinoms.

^c Fernmetastasenfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder Tod infolge des Mammakarzinoms.

^d Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung nach „peer review“ zeigte Exemestan, in einer Dosierung von 25 mg/Tag, gegenüber einer Hormontherapie mit Megestrolacetat eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, der Zeit bis zum Eintritt der Progression (TTP) und der Zeit bis zum Versagen der Behandlung (TTF) bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Progression, nach oder während Tamoxifen-Gabe, entweder als adjuvante Therapie oder Primärbehandlung („First-line“-Therapie) des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Exemestan Hikma wird Exemestan schnell resorbiert. Der Dosis-Anteil, der aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, ist hoch. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt, doch sie ist vermutlich durch einen intensiven First-pass-Effekt limitiert. Ein ähnlicher Effekt bedingte eine absolute Bioverfügbarkeit von 5 % bei Ratten und Hunden. Nach einer Einzeldosis von 25 mg werden maximale Plasmaspiegel von 18 ng/ml nach 2 Stunden erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit um 40 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Exemestan, nicht um die orale Bioverfügbarkeit korrigiert, beträgt ca. 20.000 Liter. Die Kinetik ist linear, und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 24 h. Die Plasmaproteinbindung beträgt 90 % und ist konzentrationsunabhängig. Exemestan und seine Metaboliten binden nicht an rote Blutkörperchen. Nach wiederholter Gabe kommt es zu keiner nennenswerten Akkumulation.

Metabolismus und Elimination

Am Abbau von Exemestan ist das CYP3A4-Isoenzym beteiligt, welches die Methylgruppe in Position 6 von Exemestan oxidiert, sowie die Aldoketoreduktase, welche die 17-Ketogruppe von Exemestan reduziert. Anschließend werden die Redox-Produkte konjugiert.

Die Clearance von Exemestan beträgt ca. 500 l/h, nicht korrigiert um die orale Bioverfügbarkeit. Die Metaboliten sind inaktiv bzw. die Aromatasehemmung ist geringer als durch die Muttersubstanz.

Der Anteil, der unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, beträgt 1 %. Innerhalb einer Woche wurden mit dem Urin und der Faeces gleiche Mengen (40 %) von ¹⁴C-markiertem Exemestan ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Alter:

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der systemischen Exposition von Exemestan und dem Alter der Patientinnen wurde nicht beobachtet.

Niereninsuffizienz:

Die systemische Exposition gegenüber Exemestan war bei Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance

< 30 ml/min) doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan wird keine Dosisanpassung für erforderlich gehalten.

Leberinsuffizienz:

Die Exposition gegenüber Exemestan war bei Patientinnen mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen 2- bis 3-mal höher als bei gesunden Probanden. Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan wird keine Dosisanpassung für erforderlich gehalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien:

Die Ergebnisse aus toxikologischen Untersuchungen mit wiederholter Gabe an Ratten und Hunden waren generell mit der pharmakologischen Aktivität von Exemestan zu erklären und schlossen Auswirkungen auf die Reproduktions- und akzessorischen Organe ein. Andere toxikologische Wirkungen (auf Leber, Nieren oder das Zentralnervensystem) waren nur bei Expositionen zu beobachten, die als ausreichend weit über der maximalen menschlichen Exposition liegend betrachtet werden, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hinweist.

Mutagenität:

Exemestan war nicht genotoxisch in Bakterien (Ames-Test), an V79 Zellen des chinesischen Hamsters, an Rattenhepatozyten oder beim Maus-Mikronukleus-Test. Obwohl Exemestan *in vitro* klastogen auf Lymphozyten wirkte, war es nicht klastogen in zwei *in vivo*-Studien.

Reproduktionstoxikologie:

Exemestan zeigte eine embryotoxische Wirkung bei Ratten und Kaninchen bei systemischen Expositionspiegeln, die mit denen beim Menschen bei 25 mg/Tag vergleichbar waren. Es gab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Kanzerogenität:

In einer 2-jährigen Kanzerogenitäts-Studie an weiblichen Ratten wurden keine therapiebedingten Tumoren festgestellt. Bei den männlichen Ratten wurde die Studie wegen dem Auftreten letaler chronischer Nephropathien in der 92. Woche abgebrochen.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitäts-Studie an Mäusen wurde in beiden Geschlechtern bei der mittleren und hohen Dosierung (150 und 450 mg/kg/Tag) eine Häufigkeitszunahme von Lebertumoren festgestellt. Dies wird mit einer Induktion mikrosomaler Leberenzyme erklärt, einer Erscheinung, die bei Mäusen, jedoch nicht in klinischen Studien beobachtet wurde. Weiterhin wurde eine Zunahme der Häufigkeit von renal-tubulären Adenomen bei den männlichen Mäusen unter der hohen Dosierung (450 mg/kg/Tag) festgestellt. Diese Veränderungen werden als art- und geschlechtsspezifisch eingestuft und traten bei einer Dosierung auf, die der 63-fachen therapeutischen Human-dosis entspricht. Keine dieser Veränderungen wird als klinisch relevant für mit Exemestan behandelte Patientinnen eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mannitol (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hypromellose, Polysorbat 80, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Opadry 03B58900 weiß bestehend aus Hypromellose, Macrogol und Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 [30,90,100] Tabletten in Blisterpackungen (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den lokalen Anforderungen entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mò,
8, 8A e 8B – Fervença
2705–906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertreiber:

ribosepharm division
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 17
82166 Gräfelfing

8. ZULASSUNGSNUMMER

78765.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin