

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### **Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Exemestan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Mannitol 90,4 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Prägung „E25“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und ältere Patientinnen  
Die empfohlene Dosierung von Exemestan beträgt 1 Tablette (entsprechend 25 mg Exemestan) und sollte einmal täglich nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit Exemestan bis zum Abschluss der 5-jährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden.

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Exemestan Tabletten sind kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, bei prämenopausalen Frauen sowie bei schwangeren oder stillenden Frauen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exemestan darf nicht bei Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus angewendet werden. Daher soll, falls klinisch angezeigt,

der postmenopausale Status durch Bestimmung der LH-, FSH- und Östradiol-Werte bestätigt werden.

Exemestan sollte nur mit Vorsicht bei Patientinnen mit Störungen der Leber- oder Nierenfunktion angewendet werden.

Exemestan ist ein potentes östrogenenkendes Mittel und nach seiner Anwendung wurde eine Verringerung der Knochenmineraldichte sowie eine erhöhte Frakturrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Zu Beginn der adjuvanten Therapie mit Exemestan sollte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteoporose-Risiko eine Untersuchung der Knochenmineraldichte (Ausgangswert bei Behandlungsbeginn) entsprechend der aktuellen klinischen Richtlinien und Praxis erfolgen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung ist die Knochenmineraldichte (KMD) von Fall zu Fall zu beurteilen. Auch wenn keine zuverlässigen Daten über die Behandlung eines durch Exemestan verursachten Verlusts an Knochenmineraldichte vorliegen, sind mit Exemestan behandelte Patientinnen sorgfältig zu überwachen und bei Risikopatientinnen sollte eine Osteoporosebehandlung oder -prophylaxe eingeleitet werden.

Vor Beginn der Aromatasehemmer-Therapie ist aufgrund der hohen Prävalenz eines schweren Vitamin-D-Mangels bei Frauen mit frühem Mammakarzinom eine routinemäßige Untersuchung der 25-Hydroxyvitamin-Spiegel zu erwägen. Frauen, bei denen ein Vitamin-D-Mangel vorliegt, sollten entsprechende Ergänzungsmittel erhalten. Die Anwendung von **Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von **Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*In vitro* wurde nachgewiesen, dass dieses Arzneimittel durch Cytochrom P450 (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 CYP3A4 durch Ketoconazol keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Exemestan.

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Rifampicin, einem potenten CYP450-Induktor, in einer Dosis von 600 mg täglich und einer Einzeldosis Exemestan von 25 mg wurde die AUC von Exemestan um 54 % und die  $C_{max}$  um 41 % reduziert. Da die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung bisher nicht untersucht wurde, könnte die gleichzeitige 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.

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Für Exemestan liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Exemestan ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

#### Stillzeit

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

#### Frauen in der Perimenopause/Frauen, die schwanger werden könnten

Bis zum vollständigen Nachweis der Postmenopause muss der Arzt mit Frauen, die schwanger werden können, einschließlich Frauen in der Perimenopause und Frauen, bei denen die Postmenopause erst vor kurzem eingetreten ist, die Notwendigkeit einer effektiven Kontrazeption besprechen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 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

#### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

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 in der Gesamtgruppe der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bei 2,8 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (14 %) und Übelkeit (12 %).

# Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten

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

## Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<b>Gelegentlich</b>	Leukopenie <sup>(**)</sup>
<b>Selten</b>	Thrombozytopenie <sup>(**)</sup>
<b>Nicht bekannt</b>	Lymphozytenzahl vermindert <sup>(**)</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<b>Gelegentlich</b>	Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<b>Häufig</b>	Appetitlosigkeit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
<b>Sehr häufig</b>	Schlaflosigkeit
<b>Häufig</b>	Depression
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<b>Sehr häufig</b>	Kopfschmerzen
<b>Häufig</b>	Schwindel, Karpaltunnel-Syndrom, Parästhesie
<b>Gelegentlich</b>	Somnolenz
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
<b>Sehr häufig</b>	Hitzewallungen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<b>Sehr häufig</b>	Übelkeit
<b>Häufig</b>	Bauchschmerzen, Erbrechen, Verstopfung, Dyspepsie, Durchfall
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
<b>Gelegentlich</b>	Hepatitis <sup>(†)</sup> , cholestatische Hepatitis <sup>(†)</sup> , Leberenzyme erhöht <sup>(†)</sup> , Bilirubin im Blut erhöht <sup>(†)</sup> , alkalische Phosphatase im Blut erhöht <sup>(†)</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<b>Sehr häufig</b>	Verstärktes Schwitzen
<b>Häufig</b>	Hautausschlag, Haarausfall, Urtikaria, Juckreiz
<b>Gelegentlich</b>	Akute generalisierte exanthematische Pustulose <sup>(†)</sup>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
<b>Sehr häufig</b>	Schmerzen der Gelenke und Skelettmuskulatur <sup>(*)</sup>
<b>Häufig</b>	Osteoporose, Frakturen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<b>Sehr häufig</b>	Erschöpfung

<b>Häufig</b>	Schmerzen, periphere Ödeme
<b>Gelegentlich</b>	Asthenie

<sup>(\*)</sup> Einschließlich Gelenkschmerzen und weniger häufig Gliederschmerzen, Osteoarthritis, Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschmerzen und Gelenksteifigkeit

<sup>(\*\*)</sup> 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 dieser Patientinnen 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.

<sup>(†)</sup> Häufigkeit berechnet nach der Regel 3/X

Die untenstehende Tabelle zeigt die Häufigkeiten von im Voraus definierten unerwünschten Ereignissen 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 Studienbehandlung 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 % versus 2,1 %).

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten Studie wurden postmenopausale Frauen mit frühem Mammakarzinom (niedriges Risiko) 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, Triglyceride, 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 nicht-steroidale Antiphlogistika als Begleitmedikation und/oder hatte eine Ulkusanamnese.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Exemestan erhielten gesunde weibliche Probanden Einzeldosen bis zu 800 mg und Frauen in der Postmenopause mit fortgeschrittenem Mamma-

<b>Unerwünschte Ereignisse und Erkrankungen</b>	<b>Exemestan (n = 2249)</b>	<b>Tamoxifen (n = 2279)</b>
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 %)
Schwindel	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 %)

karzinom 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 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, aufgetreten. Bei Überdosierung von Exemestan ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Die Behandlung von Überdosierungserscheinungen erfolgt symptomorientiert und umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen, einschließlich regelmäßige Überwachung der lebenswichtigen Funktionen und eine genaue Beobachtung der Patientin.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: steroidale Aromatasehemmer, antineoplastische Mittel  
 ATC-Code: L02BG06

Exemestan ist ein irreversibler, steroidaler 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 einer Dosierung von 5 mg Exemestan p.o. signifikant unterdrückt, bei täglichen Dosierungen zwischen 10 und 25 mg wird der Serumöstrogenspiegel 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 hauptsächlich 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 in Studien mit 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 Multi-centerstudie 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 5-jährigen 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 (Hazard Ratio 0,57, p = 0,04158).

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, Nodalstatus, 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; Chi-Quadrat-Test nach Wald: p = 0,0069).

Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen Patientinnen (*intention-to-treat*-population) und den Östrogenrezeptor-positiven (ER+) Patientinnen sind in der Tabelle auf Seite 4 zusammengefasst.

In einer weiteren Analyse der Patientenpopulation mit **Östrogenrezeptor-positiven** Patientinnen oder Patientinnen mit unbekanntem 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 Knochenmineraldichte 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. Eine bei Beginn der Studienbehandlung beobachtete Verdickung des Endometriums normalisierte (< 5 mm) sich in 54 % der Patientinnen, die mit Exemestan behandelt wurden.

### Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung mit „Peer-Review“ zeigte Exemestan, in einer Dosierung von 25 mg/Tag, gegenüber einer Standard-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 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 Methyl-



# Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten

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

\* Log-Rank-Test; ER+ Patientinnen = Östrogenrezeptor-positive Patientinnen.

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Mammakarzinomfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten lokaler Rezidive oder Fernmetastasen, kontralateralem Brustkrebs oder bis zum Tod infolge des Mammakarzinoms.

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

<sup>d</sup> Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).

gruppe 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 den Fäzes gleiche Mengen (40 %) von <sup>14</sup>C-markiertem Exemestan ausgeschieden.

## Besondere Patientengruppen

### 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 Studien zur Toxizität bei 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 Expositionsspiegeln, 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 des Auftretens 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 Veränderung wird als art- und geschlechtsspezifisch eingestuft und trat bei einer Dosierung auf, die der 63-fachen therapeutischen Humandosis entspricht. Keine dieser beobachteten Wirkungen 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:

Hypromellose  
Macrogol 400  
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**

Weißer undurchsichtiger PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen:  
Blisterpackungen mit 30 und 100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

79028.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
6. Januar 2011

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
1. August 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

**Zusätzliche Angaben der Firma AbZ-Pharma GmbH  
zur Bioverfügbarkeit von Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten**

Eine im Jahr 2009 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 84 Probandinnen ergab im Vergleich zu einem Referenzpräparat folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Exemestan nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

	<u>Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten</u>	Referenzpräparat
$C_{max}$ [ng/ml]	22,007	23,488
CI [%]	86,00 – 102,08	
$t_{max}$ [h]	2,00	2,00
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	72,334	73,847
CI [%]	94,25 – 101,79	

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration (geometrischer Mittelwert)  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (Median)  
 $AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (geometrischer Mittelwert)  
 CI Konfidenzintervall

Siehe Abbildung

**Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid**

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,0 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen  $AUC$ ,  $C_{max}$  und  $t_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

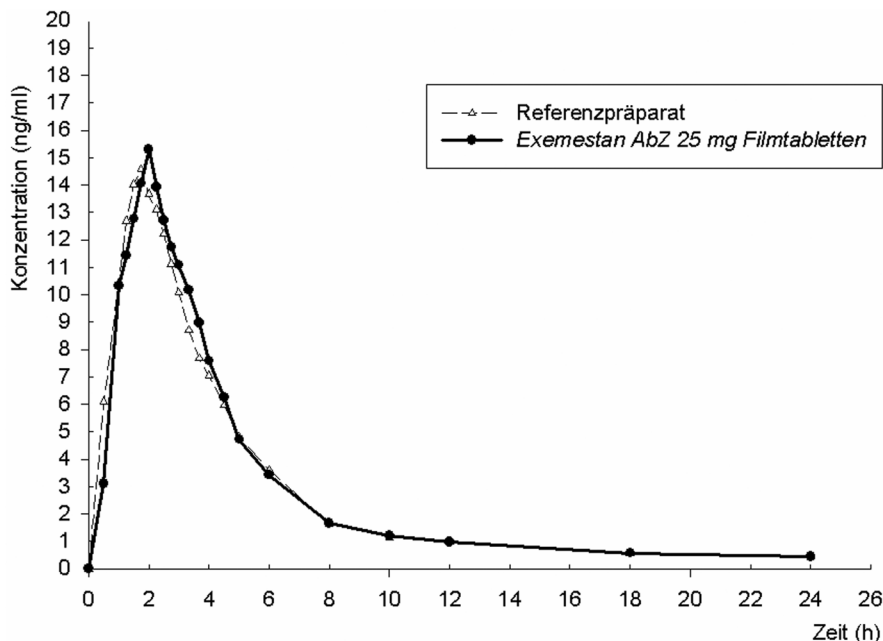


Abb.: Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentration von Exemestan nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.