

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Exemestan Heumann 25 mg überzogene Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine überzogene Tablette enthält 25 mg Exemestan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine überzogene Tablette enthält 31,63 mg Sucrose (Zucker).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tablette

Runde, bikonvexe, cremefarbene, überzogene Tablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Exemestan Heumann 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 Heumann 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung von Exemestan Heumann 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 Exemestan Heumann bis zum Abschluss der fünfjährigen, 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 Heumann so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich ist.

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

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Exemestan Heumann ist kontraindiziert

- bei Patientinnen mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in

Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- bei prämenopausalen Frauen,
- bei schwangeren oder stillenden Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exemestan Heumann 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.

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

Exemestan Heumann verursacht eine ausgeprägte Östrogensenkung und nach seiner Anwendung wurde eine Verringerung der Knochendichte (BMD, *Bone Mineral Density*) sowie eine erhöhte Frakturrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Zu Beginn einer adjuvanten Therapie mit Exemestan Heumann sollte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteoporoserisiko eine Behandlung auf Grundlage der Bewertung der mineralischen Knochengesundheit, basierend auf aktuellen klinischen Richtlinien und klinischer Praxis durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung sollte die Knochendichte nach individueller Entscheidung bestimmt werden. Auch wenn keine zuverlässigen Daten über die Behandlung eines durch Exemestan Heumann verursachten Verlusts an Knochendichte vorliegen, sollten mit Exemestan Heumann behandelte Patientinnen sorgfältig überwacht werden und bei Risikopatienten sollte eine Osteoporosebehandlung oder -prophylaxe eingeleitet werden.

Vor Behandlungsbeginn mit einem Aromatasehemmer sollten aufgrund der hohen Prävalenz einer schweren Mangelerscheinung bei Frauen mit frühem Mammakarzinom Routinemessungen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel in Betracht gezogen werden. Frauen mit Vitamin-D-Mangel sollten eine Nahrungsergänzung mit Vitamin D erhalten.

Die Anwendung von Exemestan Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Exemestan Heumann als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Exemestan Heumann nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde nachgewiesen, dass dieses Arzneimittel durch Cytochrom P 450 CYP3A4 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. Wahrscheinlich katalysiert CYP3A4

einen untergeordneten Abbauweg bei der Verstoffwechselung 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 Heumann 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 Heumann 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. Tierstudien haben reproduktionstoxikologische Eigenschaften aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Exemestan Heumann ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exemestan in die Muttermilch übergeht. Exemestan Heumann 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 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 sein 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 aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Organklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Leukopenie(**)

Häufig: Thrombozytopenie(**)

Nicht bekannt: Lymphozytenzahl erniedrigt(**)

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Depression, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit

Häufig: Karpaltunnel-Syndrom, Parästhesie

Selten: Schläfrigkeit

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Abdominalschmerzen, Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Leberenzym erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Selten: Hepatitis(***), cholestatische Hepatitis(***)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Verstärktes Schwitzen

Häufig: Haarausfall, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus

Selten: Akut generalisierendes pustulöses Exanthem(***)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Schmerzen der Gelenke und Skelettmuskulatur(*)

Häufig: Frakturen, Osteoporose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen, Erschöpfung

Häufig: Periphere Ödeme, Asthenie

(*) Einschließlich Gelenkschmerzen und weniger häufig Schmerz in einer Extremität, Osteoarthritis, Rückenschmerzen, Arthritis, Muskelschmerzen und Gelenksteifigkeit

(**) Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom wurde selten über Thrombozytopenie und Leukopenie berichtet. Bei etwa 20 % der Patientinnen ist unter Exemestan ein gelegentlicher Abfall der Lymphozytenwerte beobachtet worden. Davon besonders betroffen 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.

(***) Häufigkeit berechnet nach der 3/X-Regel.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten von im Voraus definierten Nebenwirkungen und Erkrankungen in der Studie mit frühem Mammakarzinom (Intergroup Exemestane Study, IES), die, unabhängig von einem Kausalzusammenhang, bei Patientinnen während und bis zu 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung berichtet wurden.

In der IES-Studie lag die Häufigkeit von ischämischen kardialen Ereignissen im Exemestan-Arm bei 4,5 % und im Tamoxifen-Arm bei 4,2 %. Für jedes einzelne kardiovaskuläre Ereignis, einschließlich Hypertonie (9,9 % vs. 8,4 %), Myokardinfarkt (0,6 % vs. 0,2 %) oder Herzinsuffizienz (1,1 % vs. 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 randomisierten Doppelblindstudie wurden postmenopausale Frauen mit frühem Mammakarzinom über 24 Monate mit Exemestan (n = 73) oder Placebo (n = 73) behandelt. Hierbei kam es unter Exemestan zu einem durchschnittlichen Abfall der Plasma-HDL-Cholesterin-

Nebenwirkungen und Erkrankungen	Exemestan (n = 2.249)	Tamoxifen (n = 2.279)
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 %)
Myokardinfarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

Werte um 7 bis 9 % im Vergleich zu einem 1%igen Anstieg unter 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 Lipidparameter (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 % vs. < 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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 2.000- bis 4.000-Fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis, bezogen auf m² Körperoberfläche, aufgetreten.

Bei Überdosierung von Exemestan ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Die Behandlung von Überdosierungserscheinungen 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: steroidaler Aromatasehemmer; antineoplastische Substanz.

ATC-Code: L02 BG06

Wirkmechanismus

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 Androge-

ne 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 Dosis von 5 mg Exemestan p.o., signifikant unterdrückt, bei täglichen Dosen zwischen 10 und 25 mg wird der Serumöstrogenspiegel um mehr als 90 % gesenkt. 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 Dosen beobachtete leichte androgene Wirkung ist im Wesentlichen auf den 17-Hydroxy-Androstendion-Metaboliten 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-Stimulation gemessen.

Während einer Therapie mit Exemestan ist es folglich auch nicht erforderlich, Glucocorticoide oder Mineralocorticoide zu substituieren. Selbst bei niedrigen Dosen konnte eine nicht-dosisabhängige leichte Erhöhung der LH- und FSH-Serumspiegel 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 an das Hypothalamus-Hypophysen-System mit der Folge einer reaktiven Erhöhung von Gonadotropinen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms

In einer multizentrischen randomisierten Doppelblindstudie (IES) erhielten 4.724 postmenopausale Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem oder Östrogenrezeptor-Status-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.

Nachbeobachtung der IES (52-Monate-Median)

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 Tamoxifen-Behandlung, die sequenzielle Therapie mit Exemestan mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung 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 Mammakarzinomrezidivs um 24 % verringerte (Hazard Ratio 0,76; p = 0,00015). Der positive Effekt von Exemestan gegenüber Tamoxifen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben war offensichtlich, unabhängig vom Nodalstatus oder einer vorangegangenen 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, Lymphknotenbefall, vorangegangene Chemotherapie, Hormonersatztherapie und die Anwendung von Bisphosphonaten) 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-Quadrat-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 Tabelle auf Seite 4 zusammengefasst.

In einer weiteren Analyse der Patientinnenpopulation mit Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen oder Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptor-Status betrug die Hazard Ratio für das nicht-adjustierte Gesamtüberleben 0,83 (Log-rank-Test: p = 0,04250), was einer klinisch und statistisch signifikanten 17%igen Verringerung des Sterberisikos entspricht.

Die Ergebnisse einer IES-Knochen-Substudie zeigten, dass es bei Frauen, die nach 2 bis 3 Behandlungsjahren mit Tamoxifen anschließend 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 IES-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.

Nachbeobachtung der IES (87-Monate-Median)

Nach einer medianen Behandlungsdauer von ca. 30 Monaten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 87 Mona-

Endpunkt	Population	Exemestan Ereignisse/n (%)	Tamoxifen Ereignisse/n (%)	Hazard Ratio (95 %-KI)	p-Wert*
Krankheitsfreies Überleben^a					
	Alle Patientinnen	354 /2.352 (15,1 %)	453 /2.372 (19,1 %)	0,76 (0,67 – 0,88)	0,00015
	ER ⁺ -Patientinnen	289 /2.023 (14,3 %)	370 /2.021 (18,3 %)	0,75 (0,65 – 0,88)	0,00030
Kontralaterales Mammakarzinom					
	Alle Patientinnen	20 /2.352 (0,9 %)	35 /2.372 (1,5 %)	0,57 (0,33 – 0,99)	0,04158
	ER ⁺ -Patientinnen	18 /2.023 (0,9 %)	33 /2.021 (1,6 %)	0,54 (0,30 – 0,95)	0,03048
Mammakarzinomfreies Überleben^b					
	Alle Patientinnen	289 /2.352 (12,3 %)	373 /2.372 (15,7 %)	0,76 (0,65 – 0,89)	0,00041
	ER ⁺ -Patientinnen	232 /2.023 (11,5 %)	305 /2.021 (15,1 %)	0,73 (0,62 – 0,87)	0,00038
Fernmetastasenfreies Überleben^c					
	Alle Patientinnen	248 /2.352 (10,5 %)	297 /2.372 (12,5 %)	0,83 (0,70 – 0,98)	0,02621
	ER ⁺ -Patientinnen	194 /2.023 (9,6 %)	242 /2.021 (12,0 %)	0,78 (0,65 – 0,95)	0,01123
Gesamtüberleben^d					
	Alle Patientinnen	222 /2.352 (9,4 %)	262 /2.372 (11,0 %)	0,85 (0,71 – 1,02)	0,07362
	ER ⁺ -Patientinnen	178 /2.023 (8,8 %)	211 /2.021 (10,4 %)	0,84 (0,68 – 1,02)	0,07569

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

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

^b Mammakarzinomfreies Überleben ist definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen, kontralateralem Brustkrebs oder bis zum Tod infolge des Mammakarzinoms.

^c Fernmetastasenfreies Überleben ist definiert als 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).

ten zeigten die Ergebnisse, dass nach einer 2- bis 3-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Behandlung die sequenzielle Therapie mit Exemestan mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Vergleich mit der fortgesetzten Tamoxifen-Behandlung verbunden war. Die Ergebnisse zeigten, dass Exemestan während des untersuchten Studienzeitraums im Vergleich zu Tamoxifen das Risiko eines Mammakarzinomrezidivs signifikant um 16 % verringerte (Hazard Ratio 0,84; p = 0,002). Insgesamt war der positive Effekt von Exemestan gegenüber Tamoxifen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben offensichtlich, unabhängig vom Nodalstatus oder einer vorangegangenen Chemo- oder Hormontherapie. In einigen Subgruppen mit kleinen Fallzahlen blieb die statistische Signifikanz nicht erhalten. Diese zeigten einen Trend zugunsten von Exemestan bei Patienten mit mehr als 9 positiven Knoten oder vorangegangener CMF-Chemotherapie. Bei Patienten mit unbekanntem Nodalstatus, anderer vorheriger Chemotherapie sowie bei unbekanntem/fehlendem Status vorheriger Hormontherapie wurde ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten von Tamoxifen beobachtet. Zusätzlich verlängerte Exemestan signifikant das brustkrebsfreie Überleben (Hazard Ratio 0,82; p = 0,00263) und Überleben

ohne Rezidive von Metastasen (Hazard Ratio 0,85; p = 0,02425). Exemestan verringerte auch das Risiko von kontralateralem Brustkrebs, obwohl der Effekt in dieser beobachteten Studienperiode nicht länger statistisch signifikant war (Hazard Ratio 0,74; p = 0,12983). In der gesamten Studienpopulation wurde ein Trend zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) durch Exemestan (373 Todesfälle) verglichen mit Tamoxifen (420 Todesfälle) bei einer Hazard Ratio von 0,89 (Log-rank-Test: p = 0,08972) beobachtet, entsprechend einer 11 %igen Verringerung des Todesrisikos zugunsten von Exemestan. Nach Adjustierung hinsichtlich der im Voraus festgelegten prognostischen Faktoren (z. B. ER-Status, Nodalstatus, vorherige Chemotherapie, Anwendung von HRT und Bisphosphonaten) wurde eine statistisch signifikante 18 %ige Verringerung des Sterberisikos (Hazard Ratio für das Gesamtüberleben 0,82; Wald-Chi-Quadrat-Test: p = 0,0082) durch Exemestan im Vergleich zu Tamoxifen in der gesamten Studienpopulation beobachtet. In einer zusätzlichen Analyse für eine Subgruppe von Patienten mit Östrogenrezeptor-positivem oder -unbekanntem Status betrug die nicht-adjustierte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben 0,86 (Log-rank-Test: p = 0,04262), entsprechend einer klinisch und statistisch

signifikanten 14 %igen Verringerung des Sterberisikos. Die Ergebnisse einer Knochensubstudie deuten darauf hin, dass nach einer 2- bis 3-jährigen Tamoxifen-Behandlung die nachfolgende 2- bis 3-jährige Therapie mit Exemestan den Knochenschwund während der Behandlung erhöht (mittlere prozentuale Veränderung zur Eingangsuntersuchung der Knochendichte [bone mineral density, BMD] nach 36 Monaten: –3,37 [Wirbelsäule], –2,96 [gesamte Hüfte] bei Exemestan und –1,29 [Wirbelsäule], –2,02 [gesamte Hüfte] bei Tamoxifen). Jedoch gab es bei beiden Gruppen bis zum Ende der 24-monatigen Beobachtungsperiode nach Ende der Behandlung minimale Unterschiede in den Änderungen der Knochendichte gegenüber der Eingangsuntersuchung, wobei der Tamoxifen-Arm geringfügig größere finale Verringerungen der Knochendichte an allen Stellen aufwies (mittlere prozentuale Veränderung gegenüber der Eingangsuntersuchung der Knochendichte [BMD] nach 24 Monaten nach Behandlung: –2,17 [Wirbelsäule], –3,06 [gesamte Hüfte] bei Exemestan und –3,44 [Wirbelsäule], –4,15 [gesamte Hüfte] bei Tamoxifen). Die Anzahl der gesamten Frakturen, die während der Behandlung und der Nachbeobachtung berichtet wurden, war in der Exemestan-Gruppe signifikant höher als unter Tamoxifen (169 [7,3 %] versus 122

[5,2%]; $p = 0,004$), aber es wurde keine Differenz bei der Anzahl an osteoporotisch klassifizierten Frakturen festgestellt.

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 wird Exemestan schnell resorbiert. Der Dosisantel, der aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, ist hoch. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt, sie ist jedoch, 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.

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 Redoxprodukte 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 Faeces gleiche Mengen (40 %) von ^{14}C -markiertem Exemestan ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Alter

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

Nierenfunktionsstörung

Die systemische Exposition gegenüber Exemestan war bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden.

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

Leberfunktionsstörung

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 Langzeituntersuchungen 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 zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an weiblichen Ratten wurden keine Therapieassoziierten Tumoren festgestellt. Bei den männlichen Ratten wurde die Studie wegen des Auftretens letaler chronischer Nephropathien in der 92. Woche abgebrochen.

In einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie 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 renaltubulären 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 Dosis auf, die der 63-fachen therapeutischen Humandosis entspricht. Keine dieser Veränderungen wird als klinisch relevant

für mit Exemestan behandelte Patientinnen eingestuft.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Crospovidon Typ B (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Mannitol (Ph. Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Polysorbat 80 [pflanzlich]
hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenüberzug

Sucrose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Arabisches Gummi
Opaglos 6000 P (Schellack, Carnaubawachs, gebleichtes Wachs)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30, 60 bzw. 100 überzogenen Tabletten in Blisterpackungen (PVC/PVdC und einer Aluminium/PVdC-Folie).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50 · 90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

78341.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. August 2012

10. Stand der Information

02/2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig