

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Exemestan-Hormosan 25 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 25 mg Exemestan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Mannitol 90,40 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit vertieft geprägter Beschriftung „E25“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2–3 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 Patienten mit negativem 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 fünfjährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorzidivs durchgeführt werden.

Bei Patienten 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

Eine Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Exemestan ist kontraindiziert bei Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile, bei Frauen in der Prämenopause, bei schwangeren oder stillenden Frauen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Exemestan kann den Östrogenspiegel markant reduzieren, und es wurden nach seiner Anwendung eine Abnahme der Knochendichte und eine erhöhte Frakturrate beobachtet.

Bei Frauen mit Osteoporose oder Osteoporose-Risiko sollte zu Beginn der adjuvanten Behandlung mit Exemestan die Knochendichte erhoben werden gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krankheit sollten diese Untersuchungen von Fall zu Fall vorgenommen werden. Obwohl ausreichende Daten fehlen, welche die Wirksamkeit einer Behandlung von Exemestan-induziertem Knochendichteverlust belegen würden, sollte bei Patientinnen mit einem diesbezüglichen Risiko eine entsprechende Behandlung für bzw. Vorsorge vor Osteoporose initiiert werden.

Die Routinebestimmung von 25(OH)-Vitamin D-Spiegeln vor dem Start der Behandlung mit Aromatasehemmern sollte erwogen werden, da es bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium eine hohe Prävalenz zu Insuffizienz gibt. Frauen mit Vitamin D-Mangel sollten eine Supplementierung erhalten.

Die Anwendung von Exemestan-Hormosan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Exemestan-Hormosan 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 P 450 (CYP) 3A4 und Aldoketoreduktasen (siehe Abschnitt 5.2) metabolisiert wird und keines der wichtigen CYP-Isoenzyme 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 Wechselwirkungsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, wurde bei täglicher Dosierung von 600 mg und einer Einzeldosis von 25 mg Exemestan die AUC von Exemestan um 54 % und die  $C_{max}$  um 41 % verringert. Da die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung nicht bewertet wurde, kann die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die nachweislich CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin oder Carbamazepin) und pflanzlichen Arzneimitteln, die *Hypericum perforatum* (Johannis-

kraut) enthalten, die Wirksamkeit von Exemestan reduzieren.

Exemestan sollte mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden und ein schmales therapeutisches Fenster haben, mit Vorsicht angewendet werden.

Für die gleichzeitige Anwendung von Exemestan und anderen onkologischen Arzneimitteln liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition gegenüber Exemestan während einer Schwangerschaft vor. Tieruntersuchungen haben reproduktionstoxikologische Wirkungen gezeigt. Exemestan ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit

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

Frauen in der Perimenopause/Frauen, die schwanger werden können

Bis zum vollständigen Nachweis des Eintritts 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 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 wurden Benommenheit, Somnolenz, Asthenie und Schwindel berichtet. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass beim Auftreten dieser Symptome ihre physischen und/oder mentalen, für die Handhabung von Maschinen oder das Fahren eines Fahrzeugs erforderlichen Fähigkeiten beeinträchtigt sein können.

**4.8 Nebenwirkungen**

Exemestan wurde in allen mit einer Standarddosis von 25 mg/Tag durchgeführten klinischen Studien generell gut vertragen. Die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse lag bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium, die nach der initialen unterstützenden Tamoxifentherapie mit Exemestan weiterbehandelt wurden, bei 7,4 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (22 %), Arthralgie (18 %) und Müdigkeit (16 %). Für die Gesamtgruppe mit fortge-

schriftlichem Mammakarzinom lag die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 2,8%. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (14 %) und Übelkeit (12 %).

Die meisten Nebenwirkungen können den üblichen pharmakologischen Auswirkungen eines Östrogenentzugs zugeschrieben werden (z. B. Hitzewallungen).

Die berichteten Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung werden nachstehend nach Organsystemen und nach Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich Leukopenie  
Selten Thrombozytopenie\*\*  
Nicht bekannt Verminderung der Lymphozytenzahl\*\*

#### Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich Überempfindlichkeit

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig Appetitlosigkeit

#### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig Schlaflosigkeit  
Häufig Depression

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig Kopfschmerzen  
Häufig Schwindel, Karpaltunnelsyndrom, Parästhesie  
Gelegentlich Schläfrigkeit

#### Gefäßerkrankungen

Sehr häufig Hitzewallungen

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig Übelkeit  
Häufig Bauchschmerzen, Erbrechen, Verstopfung, Dyspepsie, Durchfall

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich Hepatitis†, cholestatische Hepatitis†, Anstieg von Leberenzymen†, Anstieg von Bilirubin im Blut†, Anstieg von alkalischer Phosphatase im Blut†

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig Verstärktes Schwitzen  
Häufig Hautausschlag, Alopezie, Urtikaria, Pruritus  
Gelegentlich Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)†

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig Schmerzen der Gelenke und Skelettmuskulatur\*  
Häufig Osteoporose, Frakturen

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig Müdigkeit  
Häufig Schmerzen, periphere Ödeme  
Gelegentlich Asthenie

\* Einschließlich Arthralgie, und weniger häufig Gliederschmerzen, 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 eine fallweise Verminderung der Lymphozytenzahl beobachtet worden, insbesondere bei Patientinnen mit bereits bestehender Lymphopenie. Die durchschnittliche Zahl der Lymphozyten änderte sich jedoch im Laufe der Zeit nicht signifikant, und es wurde keine entsprechende Zunahme an Virusinfektionen beobachtet. In Studien an Patientinnen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium wurden diese Symptome nicht beobachtet.

† Häufigkeit wurde berechnet nach der Regel 3/X

In der untenstehenden Tabelle sind die Häufigkeiten der vordefinierten Nebenwirkungen und Erkrankungen (unabhängig von ihrer Kausalität) angeführt, die in der IES Studie während und bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium berichtet wurden.

In der IES-Studie betrug die Häufigkeit von ischämischen kardialen Ereignissen in den Therapiearmen mit Exemestan und Tamoxifen 4,5 % bzw. 4,2 %. Für die einzelnen kardiovaskulären Ereignisse einschließlich Hypertonie (9,9 % vs. 8,4 %), Myokardinfarkt (0,6 % vs. 0,2 %) und Herzmuskelschwäche (1,1 % vs. 0,7 %) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

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, Triglyceride, Apolipoprotein-B und Lipoprotein-A) waren in den beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich. Die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Magengeschwüre wurden in der IES-Studie im Exemestan-Arm mit einer höheren Häufigkeit als mit Tamoxifen beobachtet (0,7 % vs. < 0,1 %). Die Mehrheit der Patientinnen mit Magengeschwüren, die mit Exemestan behandelt wurden, erhielt gleichzeitig ein nicht-steroidales Antirheumatikum und/oder hatte eine Anamnese mit einer solchen Erkrankung.

#### 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.

Nebenwirkungen und Erkrankungen	Exemestan (n = 2249)	Tamoxifen (n = 2279)
Hitzewallungen	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Müdigkeit	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 %)

## 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. Diese Dosierungen wurden gut vertragen. Die Einzeldosis von Exemestan, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge haben könnte, ist nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden sind nach oraler Einzelgabe von Exemestan, entsprechend dem 2000- bzw. 4000fachen der empfohlenen Humandosis, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>, Todesfälle aufgetreten. Für eine Überdosierung von Exemestan ist kein spezifisches Antidot bekannt. Es ist eine allgemein unterstützende Behandlung angezeigt, welche häufige Kontrollen der Vitalfunktionen, sowie eine genaue Beobachtung der Patientinnen einschließt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Enzym-Inhibitoren  
ATC-Code: L02 BG06.

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 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 (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

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

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

- <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).



(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 Tabelle auf Seite 3 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 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. Eine bei Behandlungsbeginn 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 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 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 be-

dingte 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 nicht um die orale Bioverfügbarkeit korrigierte Verteilungsvolumen von Exemestan beträgt circa 20.000 Liter. Die Kinetik ist linear und die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei 24 Stunden. Die Plasma-proteinbindung beträgt 90 % und ist unabhängig von der Konzentration. Exemestan und seine Metaboliten binden nicht an Erythrozyten. Nach wiederholter Gabe kommt es nicht zu unerwarteter 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 <sup>14</sup>C-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 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 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 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 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:**

Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon (Typ A)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Hypromellose  
Polysorbat 80  
Hochdisperses Siliziumdioxid  
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**

Weiße undurchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

Blisterpackungen mit 30 (auch als UM), 100 und 120 Tabletten.

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 entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hormosan Pharma GmbH  
Wilhelmshöher Str. 106  
60389 Frankfurt/M  
Telefon: 0 69/47 87 3-0  
Telefax: 0 69/47 87 3-16  
www.hormosan.de info@hormosan.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

77349.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

05.05.2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2013

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt