Fachinformation

Exemestan PUREN 25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exemestan PUREN 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Exemestan.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Exemestan PUREN 25 mg Filmtabletten sind weiß, rund, linsenförmig, mit gleichförmigem Aussehen und intakten Rändern.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Exemestan PUREN 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 PUREN beträgt eine 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 PUREN bis zum Abschluss der 5-jährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan PUREN) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit Exemestan PUREN 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 wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Exemestan PUREN ist kontraindiziert bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- prämenopausalen Frauen
- schwangeren oder stillenden Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Exemestan verursacht eine ausgeprägte Östrogensenkung und nach seiner Anwendung wurden eine Verringerung der Knochendichte (BMD, *Bone Mineral Density*) sowie eine erhöhte Frakturrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Zu Beginn einer adjuvanten Therapie mit Exemestan PUREN 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 verursachten Verlusts an Knochendichte vorliegen, sollten mit Exemestan PUREN 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 PUREN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Exemestan PUREN als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde nachgewiesen, dass dieses Arzneimittel durch Cytochrom P 450 (CYP) 3A4 und Aldoketoreduktasen (siehe Abschnitt 5.2) metabolisiert wird und andere wichtige CYP-Isoenzyme nicht hemmt. In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik zeigte die spezifische Hemmung von CYP3A4 durch Ketoconazol keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Exemestan.

In einer Therapiestudie zur Interaktion von Rifampicin, einem potenten CYP450-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 PUREN 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 PUREN darf nicht zusammen mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese die pharmakologische Wirkung von Exemestan PUREN aufheben.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Stillzeit
Es ist unbekannt, ob Exemestan in die Muttermilch übergeht. Exemestan PUREN 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

Exemestan hat mäßige Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Exemestan 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 bis < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

***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	Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien
Selten	Schläfrigkeit
Gefäßerkrankungen:	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Sehr häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Diarrhö
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	Hautausschlag, Haarausfall, Urtikaria, Pruritus
Selten	akutes generalisiertes pustulöses Exanthem(†)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	
Sehr häufig	Schmerzen der Gelenke und Skelettmuskulatur (*)
Häufig	Osteoporose, Fraktur
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Sehr häufig	Schmerzen, Erschöpfung
Häufig	periphere Ödeme, Asthenie

(*) Einschließlich Gelenkschmerzen und weniger häufig Schmerz in einer Extremität, Osteoarthrose, 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 Tagen nach Beendigung der Studien-Behandlung berichtet wurden.

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

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 % versus 8,4 %), Myokardinfarkt (0,6 % versus 0,2 %) oder Herzinsuffizienz (1,1 % versus 0,7 %) wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet.

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

In einer weiteren 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-Cholesterinwerte um 7 bis 9 % im Vergleich zu einem 1 %igen Anstieg unter Placebo. Das Apolipoprotein A1 war in der Exemestan-Gruppe ebenfalls um 5 - 6 % erniedrigt gegenüber 0 - 2 % unter Placebo. Die Auswirkungen auf die anderen untersuchten Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Apolipoprotein-B und Lipoprotein-A) waren in den beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich. Die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse ist unklar.

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

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 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 2000- bis 4000-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis, bezogen auf mg/m^2 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: L02BG06

<u>Wirkmechanismus</u>
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 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-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-Stimulation gemessen.

Während einer Therapie mit Exemestan ist es folglich auch nicht erforderlich, Glukokortikoide oder Mineralkortikoide 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 4724 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 Behandlung mit Tamoxifen, 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 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, 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-square-Test: p = 0,0069).

IES-Nachbeobachtung (52-Monate-Median): Wichtigste Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen Patientinnen (Absicht zur Behandlung der Population) und Östrogenrezeptor-positiven Patienten:

Endpunkt Population	Exemestan Ereignisse/n (%)	Tamoxifen Ereignisse/n (%)	Hazard ratio (95 % CI)	p-Wert*
Krankheitsfreies Überleben [a]				
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
Kontralaterales Mammakarzinom				
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
Mammakarzinomfreies Überleben [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
Fernmetastasenfreies Überleben [c]				
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
Gesamtüberleben [d]				
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.

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

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

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

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

In einer weiteren Analyse der Patientenpopulation 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 der 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 der 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 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. 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.

Nachbeobachtung der IES (119-Monate abschließend)
Nach einer medianen Behandlungsdauer von ca. 30 Monaten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 119 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 14 % verringerte (Hazard Ratio: 0,86; p = 0,00393). Der positive Effekt von Exemestan gegenüber Tamoxifen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben war offensichtlich, unabhängig vom Nodalstatus oder einer vorangegangenen Chemotherapie.

Zusätzlich verlängerte Exemestan signifikant das brustkrebsfreie Überleben (Hazard Ratio: 0,83, p <0,00152) und das fernmetastasenfreie Überleben (Hazard Ratio: 0,86, p = 0,02213). Exemestan verringerte auch das Risiko von kontralateralem Brustkrebs, obwohl der Effekt nicht länger statistisch signifikant war (Hazard Ratio: 0,75, p = 0,10707).

In der gesamten Studienpopulation war das Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch unterschiedlich, mit 467 Todesfällen (19,9 %) in der Exemestan- und 510 Todesfällen (21,5 %) in der Tamoxifen-Gruppe (Hazard Ratio 0,91, p = 0,15737, keine Anpassung für multiple Tests). Für eine Subgruppe von Patienten mit Östrogenrezeptor-positivem oder -unbekanntem Status betrug die nicht adjustierte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben 0,89 (Log-rank-Test: p = 0,07881) in der Exemestan- im Vergleich zur Tamoxifen-Gruppe.

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 14 % eine statistisch signifikante Verminderung des Sterberisikos zugunsten von Exemestan im Vergleich mit Tamoxifen beobachtet (Hazard Ratio für das Gesamtüberleben 0,86; Wald-Chi-Quadrat-Test: p = 0,0257).

Eine niedrigere Inzidenz anderer primärer Krebserkrankungen an anderen Stellen (d. h. nicht der Brust) wurde bei mit Exemestan behandelten Patienten im Vergleich zu nur mit Tamoxifen behandelten Patienten beobachtet (9,9 % im Vergleich zu 12,4 %).

In der Hauptstudie mit medianer Nachbeobachtung von 119 Monaten bei allen Teilnehmern (0 bis 163,94) und medianer Dauer der Exemestan-Behandlung von 30 Monaten (0 bis 40,41) wurde eine Inzidenz von Knochenfrakturen bei 169 (7,3 %) Patienten in der Exemestan- im Vergleich zu 122 (5,2 %) Patienten in der Tamoxifen-Gruppe berichtet (p = 0,004).

Ergebnisse zur Wirksamkeit aus IES bei postmenopausalen Frauen mit frühem Mammakarzinom (ITT)				
	Anzahl Ereignisse		**Hazard Ratio**	
	Exemestan	**Tamoxifen**	**Hazard Ratio**	**p-Wert**
30-Monate-Median Behandlung und 34,5-Monate-Median Nachbeobachtung				
Krankheitsfreies	213	306	0,69 (95% KI:	0,00003

Überleben[a]			0,58-0,82)	
Mammakarzinom-freies Überleben[b]	171	262	0,65 (95% KI: 0,54-0,79)	<0,00001
Kontralaterales Mammakarzinom	8	25	0,32 (95% KI: 0,15-0,72)	0,00340
Fernmetastasenfreies Überleben[c]	142	204	0,70 (95% KI: 0,56-0,86)	0,00083
Gesamtüberleben[d]	116	137	0,86 (95% KI: 0,67-1,10)	0,22962
30-Monate-Median Behandlung und 52-Monate-Median Nachbeobachtung				
Krankheitsfreies Überleben[a]	354	453	0,77 (95% KI: 0,67-0,88)	0,00015
Mammakarzinom-freies Überleben[b]	289	373	0,76 (95% KI: 0,65-0,89)	0,00041
Kontralaterales Mammakarzinom	20	35	0,57 (95% KI: 0,33-0,99)	0,04158
Fernmetastasenfreies Überleben[c]	248	297	0,83 (95% KI: 0,70-0,98)	0,02621
Gesamtüberleben[d]	222	262	0,85 (95% KI: 0,71-1,02)	0,07362
30-Monate-Median Behandlung und 87-Monate-Median Nachbeobachtung				
Krankheitsfreies Überleben[a]	552	641	0,84 (95% KI: 0,75-0,94)	0,002
Mammakarzinom-freies Überleben[b]	434	513	0,82 (95% KI: 0,72-0,94)	0,00263
Kontralaterales Mammakarzinom	43	58	0,74 (95% KI: 0,50-1,10)	0,12983
Fernmetastasenfreies Überleben[c]	353	409	0,85 ((95% KI: 0,74-0,98)	0,02425
Gesamtüberleben[d]	373	420	0,89 (95% KI: 0,77-1,02)	0,08972
30-Monate-Median Behandlung und 119-Monate-Median Nachbeobachtung				
Krankheitsfreies Überleben[a]	672	761	0,86 (95% KI: 0,77-0.95)	0,00393
Mammakarzinom-freies Überleben[b]	517	608	0,83 (95% KI: 0,74-0,93)	0,00152
Kontralaterales Mammakarzinom	57	75	0,75 (95% KI: 0,53-1,06)	0,10707
Fernmetastasenfreies Überleben[c]	411	472	0,86 (95% KI: 0,75-0,98)	0,02213
Gesamtüberleben[d]	467	510	0,91 (95% KI: 0,81-1,04)	0,15737

KI = Konfidenzintervall; IES = Intergroup Exemestane Study; ITT = Intention-to-treat.

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. Mammakarzinom-freies 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).

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 Dosisanteil, 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.

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 1 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 PUREN und dem Alter der Patientinnen wurde nicht beobachtet.

Nierenfunktionsstörung
Die systemische Exposition gegenüber Exemestan war bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 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 zwei- bis dreimal 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 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 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen wurde in beiden Geschlechtern bei der mittleren und der 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 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:
Povidon K30, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Polysorbat 80

Tablettenüberzug:
Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30 und 100 Filmtabletten in Blisterpackungen (Aluminium/PVC-PVDC).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMER

79146.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Februar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

08.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig