Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC)

Pfleger **Exestan® 25 mg Filmtabletten**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Exestan® 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jede Filmtablette enthält 25 mg Exemestan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 0,4 mg Glucose (als Monohydrat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Gelbe, runde (circa 6 mm), bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „E9MT“ auf der einen und „25“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Exemestan ist indiziert für die unterstützende Behandlung von Frauen nach der Menopause mit Östrogenrezeptor-positivem invasiven Mammakarzinom im Anfangsstadium nach einer unterstützenden Erstbehandlung mit Tamoxifen über einen Zeitraum von 2 – 3 Jahren.
Exemestan ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlichem oder künstlich eingeleitetem post-menopausalem Status und einer Progression der Krankheit nach Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptorstatus ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

<u>Erwachsene und ältere Patientinnen</u>
Die empfohlene Dosierung beträgt 1-mal täglich 1 Filmtablette Exestan (entsprechend 25 mg Exemestan), bevorzugt nach einer Mahlzeit einzunehmen.
Bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium sollte die Behandlung mit Exemestan bis zum Abschluss einer fünfjährigen, kombinierten, sequenziellen, unterstützenden Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan) fortgeführt werden. Beim Auftreten eines Tumorrezidivs wird die Behandlung früher abgebrochen.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit Exemestan bis zum Sichtbarwerden einer Tumorprogression fortgeführt werden.

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

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- prämenopausale Frauen
- schwangere oder stillende Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exemestan darf nicht an Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus verabreicht werden.
Daher sollte, falls klinisch angezeigt, der postmenopausale Status durch Bestimmung der LH-, FSH- und Östradiolkonzentrationen bestätigt werden.
Exemestan sollte bei Patientinnen mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.
Patientinnen mit der seltenen Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten Exestan nicht einnehmen.
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 sollte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteoporose-Risiko eine Behandlung auf Grundlage der Bewertung der mineralische Knochendichte, 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, sollte mit Exemestan behandelten 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 Exestan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Exestan als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro-Versuche zeigten, dass das Arzneimittel durch das Cytochrom P450(CYP) 3A4 und die Aldo-Keto-Reduktasen verstoffwechselt wird (siehe Abschnitt 5.2) und keines der wichtigen CYP-Isoenzyme hemmt. In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik zeigte die spezifische Hemmung von CYP3A4 durch Ketoconazol keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Exemestan.

In einer Wechselwirkungsstudie mit Rifampicin, einem starken CYP450-Induktor, wurde bei einer täglicher Dosis 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 und Carbamazepin) und pflanzlichen Arzneimitteln, die Hypericum perforatum (Johanniskraut) enthalten, die Wirksamkeit von Exemestan verringern.

Exemestan sollte zusammen mit Arzneimitteln, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden und ein schmales therapeutisches Fenster haben, mit größter Vorsicht angewendet werden. Für die gleichzeitige Verabreichung von Exemestan mit anderen onkologischen Arzneimitteln liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Exemestan sollte nicht zusammen mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese sonst die pharmakologische Wirkung von Exemestan aufheben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine klinischen Daten zu Schwangerschaften während der Einnahme von Exemestan vor. Im Tierversuch haben sich reproduktionstoxikologische Eigenschaften gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Exemestan ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Exemestan in die Muttermilch abgegeben wird. Exemestan sollte daher nicht an stillende Mütter verabreicht werden.

Frauen in der Perimenopause/Frauen, die schwanger werden können

Bis zum vollständigen Eintritt der Postmenopause muss der behandelnde Arzt Frauen im empfängnisfähigen Alter, einschließlich Frauen in der Perimenopause oder bei denen die Postmenopause erst vor Kurzem eingetreten ist, auf die Notwendigkeit einer angemessenen Verhütung 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 Fälle von Benommenheit, Schläfrigkeit, allgemeinem Schwächegefühl und Schwindel berichtet. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass beim Auftreten dieser Symptome ihre physischen und/oder mentalen, für die Bedienung von Maschinen oder das Steuern eines Kraftfahrzeugs 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 unerwünschten Wirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer.
Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse lag bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium, die nach der unterstützenden Tamoxifen-Ersttherapie mit Exemestan weiterbehandelt wurden, bei 7,4 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (22 %), Gelenkschmerzen (18 %) und Müdigkeit (16 %).
Für die Gesamtgruppe der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom lag die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 2,8 %. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (14 %) und Übelkeit (12 %).

Die meisten Nebenwirkungen sind den üblichen pharmakologischen Wirkungen des Östrogenentzugs zuzuschreiben (z.B. Hitzewallungen). Nachfolgend sind die aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Organklassen und Häufigkeit aufgeführt.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: 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).

Tabelle 1:

<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	
Sehr häufig:	Leukopenie(**)
Häufig:	Thrombozytopenie(**)
Nicht bekannt:	Lymphozytenzahl erniedrigt(**)
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	
Häufig:	Anorexie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Karpaltunnelsyndrom, Parästhesie
Selten:	Schläfrigkeit
<u>Gefäßerkrankungen</u>	
Sehr häufig:	Hitzewallungen
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>	
Sehr häufig:	Unterleibsbeschwerden, Übelkeit
Häufig:	Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>	
Sehr häufig:	Leberenzym erhöht, Bilirubin in Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Selten:	Hepatitis(***), cholestatische Hepatitis(***)
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>	
Sehr häufig:	Vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Haarausfall, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Selten:	Akute generalisierendes pustulöses Exanthem(***)
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u>	
Sehr häufig:	Schmerzen an Gelenken und Bewegungsapparat (*)
Häufig:	Frakturen, Osteoporose
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	
Sehr häufig:	Schmerzen, Müdigkeit
Häufig:	Periphere Ödeme, Asthenie

(*) einschließlich Arthralgie, 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 kam es unter Exemestan zu einem gelegentlichen Abfall der Lymphozytenzahl, insbesondere bei Patientinnen mit vorhergehender Lymphopenie. Die durchschnittliche Zahl der Lymphozyten bei diesen Patientinnen 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 Auswirkungen nicht beobachtet.

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

In der untenstehenden Tabelle sind die Häufigkeiten der obenstehend definierten unerwünschten Ereignisse und Erkrankungen (unabhängig von ihrer Ursache) aufgeführt, die in der Studie zum Mammakarzinom im Anfangsstadium (Intergroup Exemestane Study, IES-Studie) bei Patientinnen während und bis zu 30 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung beobachtet wurden.

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 %)
Vermehrtes 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 Primärtumore	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 Brüche	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Herzinfarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

In der IES-Studie betrug die Häufigkeit von ischämischen kardialen Ereignissen in den Behandlungsarmen mit Exemestan und Tamoxifen 4,5 % bzw. 4,2 %. Für die einzelnen kardiovaskulären Ereignisse einschließlich Bluthochdruck (9,9 % vs. 8,4 %), Myokardinfarkt (0,6 % vs. 0,2 %) und

Herzversagen (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 Frauen nach der Menopause mit einem Mammakarzinom im Anfangsstadium mit geringem Risiko über 24 Monate mit Exemestan (N = 73) oder einem Placebo (N = 73) behandelt. Hierbei kam es unter Exemestan zu einem mittleren Absinken der Plasma-HDL-Cholesterinkonzentration 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 % abgesenkt 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 unter Tamoxifen beobachtet (0,7 % vs. < 0,1 %). Die Mehrheit der Patientinnen mit Magengeschwüren, die mit Exemestan behandelt wurden, erhielt gleichzeitig eine Behandlung mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde Exemestan in Einzeldosen von bis zu 800 mg an gesunde, freiwillige Probandinnen und von bis zu 600 mg täglich an Frauen in der Postmenopause mit fortgeschrittenem Mammakarzinom verabreicht. Diese Dosierungen wurden gut vertragen.

Die Menge Exemestan, die bei einer Einmalgabe lebensbedrohliche Symptome zur Folge haben könnte, ist nicht bekannt. Im Tierversuch an Ratten und Hunden kam es nach oraler Einzelgabe von Exemestan, entsprechend der 2000- bzw. 4000-fachen Menge der beim Menschen empfohlenen Dosis bezogen auf mg/m^2, zu Todesfällen. Gegen eine Überdosierung von Exemestan ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt.

Daher kann ggf. nur eine Behandlung der Symptome erfolgen. Eine allgemein unterstützende Behandlung bei häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und eine strikte ärztliche Überwachung der Patientin sind in diesem Fall indiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Aromatase-Inhibitoren

ATC-Code: L02BG06

Wirkmechanismus

Exemestan ist ein irreversibler, steroidaler Aromatasehemmer, der mit dem natürlichen Substrat Androstendion strukturell verwandt ist. Bei Frauen in der Postmenopause werden Östrogene hauptsächlich durch die Umwandlung von Androgenen in Östrogene mithilfe des Aromatase-Enzyms im peripheren Gewebe gebildet. Östrogenentzug durch Aromatase-Hemmung ist deshalb eine wirksame und spezifische Behandlungsmaßnahme bei Hormon-bedingtem Mammakarzinom bei Frauen in der Postmenopause. Bei diesen hat Exemestan p.o. bereits ab einer Dosierung von 5 mg zu einem deutlichen Abfall des Serumöstrogenspiegels geführt, wobei die höchste Suppressionsrate (>90%) bei einer Dosis von 10-25 mg erreicht wird. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom, die mit einer täglichen Dosis von 25 mg behandelt wurden, konnte eine Senkung des Gesamtaromataseaktivität im Körper von 98 % erzielt werden.

Exemestan hat keine progestagene oder östrogene Wirkung. Eine leichte androgene Wirkung, wahrscheinlich aufgrund des 17-Hydroxy-Derivats, wurde vor allem bei hohen Dosierungen beobachtet. Auch in Studien mit mehreren Tagesdosen zeigten sich unter Exemestan keine nachweisbaren Auswirkungen auf die Biosynthese von Cortisol oder Aldosteron in der Nebennierenrinde vor oder nach ACTH-Stimulation, was die Selektivität von Exemestan im Vergleich zu anderen, an der Steroidsynthese beteiligten Enzymen, beweist.

Eine Glucocorticoid- oder Mineralocorticoid-Substitution ist daher nicht erforderlich. Eine dosisunabhängige, leichte Erhöhung der LH- und FSH-Serumkonzentrationen konnte bereits bei niedriger Dosierung beobachtet werden: Dieser Effekt ist jedoch bei dieser pharmakotherapeutischen Gruppe zu erwarten und ist wahrscheinlich das Ergebnis einer Rückkopplung auf Hypophysenebene infolge des Abfalls der Östrogenkonzentration, der eine Stimulation der Gonadotropinausschüttung auch bei Frauen in der Postmenopause bewirkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Unterstützende Behandlung des Mammakarzinoms im Anfangsstadium
In einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie (IES) an 4724 Patientinnen in der Postmenopause, die an einem Östrogenrezeptor-positiven oder primären Mammakarzinom ungeklärter Ursache litten, wurden Patientinnen, die nach einer zwei- bis dreijährigen unterstützenden Tamoxifen-Therapie krankheitsfrei waren, nach dem Zufallsprinzip für eine Behandlung auf weitere 2 bis 3 Jahre mit entweder Exemestan (25 mg täglich) oder Tamoxifen (20 oder 30 mg täglich) ausgesucht, sodass die Gesamtdauer ihrer Hormontherapie 5 Jahre betrug.

Nachbeobachtung der IES (52-Monate-Median)

Nach einer medianen Therapiedauer von rund 30 Monaten und einer medianen Follow-up-Phase von 52 Monaten zeigte sich in der Gruppe, die nach einer zwei- bis dreijährigen unterstützenden Tamoxifen-Therapie einer Folgebehandlung mit Exemestan unterzogen wurde, im Vergleich zu der mit Tamoxifen weiterbehandelten Gruppe eine klinisch und statistisch signifikante Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensrate (DFS). Die Analyse zeigte, dass im Beobachtungszeitraum das Risiko eines rezidivierenden Mammakarzinoms in der mit Exemestan behandelten Gruppe um 24 % niedriger war als in der Vergleichsgruppe unter Tamoxifen (Hazard Ratio 0,76; p = 0,00015). Der günstige Einfluss von Exemestan gegenüber Tamoxifen im Hinblick auf die krankheitsfreie Überlebensrate (DFS) war offensichtlich unabhängig vom Nodalstatus oder von einer vorangegangenen Chemotherapie.

Durch Exemestan konnte auch das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms (Hazard Ratio 0,57; p = 0,04158) beträchtlich gesenkt werden.

Unter allen Teilnehmerinnen der Studie wurde ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben unter Exemestan (222 Todesfälle) im Vergleich zu Tamoxifen (262 Todesfälle) bei einem Hazard Ratio von 0,85 (Log-Rank-Test: p = 0,07362) beobachtet, was einer Senkung des Sterberisikos um 15 % zugunsten Exemestan entspricht. Das Sterberisiko fiel unter Exemestan im Vergleich zu Tamoxifen statistisch signifikant um 23 % (Hazard Ratio für Gesamtüberleben 0,77; Wald-Chi-Quadrat-Test: p = 0,0069), und zwar bei Berücksichtigung der vordefinierten prognostischen Faktoren (z.B. Östrogenrezeptorstatus, Nodalstatus, vorangegangene Chemotherapie, Einsatz von Hormonersatztherapien und Bisphosphonaten).

Wesentliche Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen Patientinnen (intention to treat population) und den Östrogenrezeptor-positiven (ER^+) Patientinnen (mediane Nachbeobachtungszeit 52 Monate).

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

* Log-Rank-Test; ÖR+ Patientinnen = Östrogenrezeptor-positive Patientinnen;
[a] Krankheitsfreies Überleben wird definiert als erstmaliges Auftreten eines örtlichen Rezidivs oder einer Fernmetastase, eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod unabhängig von der Ursache;
[b] Brustkrebsfreies Überleben wird definiert als erstmaliges Auftreten eines örtlichen Rezidivs oder einer Fernmetastase, eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod aufgrund von Brustkrebs;
[c] Fernmetastasenfreies Überleben wird definiert als erstmaliges Auftreten einer Fernmetastase oder Tod aufgrund von Brustkrebs;
[d] Gesamtüberleben wird definiert als Eintritt des Todes unabhängig von der Ursache.

Bei der zusätzlichen Analyse der Teilgruppe aus ÖR+ Patientinnen und Patientinnen mit unbekanntem Rezeptorstatus lag der nicht angepasste Hazard Ratio für das Gesamtüberleben bei 0,83 (Log-Rank-Test: p = 0,04250), was einer klinischen und statistisch signifikanten Senkung des Sterberisikos um 17 % entspricht.

Die Ergebnisse einer IES-Knochen-Substudie zur Knochendichte zeigten eine mäßige Abnahme der mineralischen Knochendichte bei Frauen, die nach 2 - 3 Jahren Tamoxifentherapie mit Exemestan weiterbehandelt wurden. In der Gesamtstudie war die Häufigkeit der therapiebedingten Brüche innerhalb der 30-monatigen Behandlungsdauer in der Exemestangruppe höher als bei den Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden (4,5 % gegenüber 3,3 %, p = 0,038).

Die Ergebnisse einer IES-Endometrium-Substudie weisen darauf hin, dass die Dicke des Endometriums bei den mit Exemestan behandelten Patientinnen nach zwei Jahren durchschnittlich um 33 % abgenommen hatte im Vergleich zu den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen, bei denen keine nennenswerten Veränderungen festgestellt werden konnten. Die bei Beginn der Testbehandlung festgestellte Verdickung des Endometriums normalisierte sich (< 5 mm) bei 54 % der Patientinnen unter Exemestan.

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 (BMD) 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.

<u>Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms</u>
In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (peer reviewed) kam es bei einer täglichen Gabe von 25 mg Exemestan zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Zeit bis zur Progression (TTP = time to progression) und der Zeit bis zum Therapieversagen (TTF = time to treatment failure) im Vergleich zu einer herkömmlichen Hormonbehandlung mit Megestrolacetat bei Patientinnen nach der Menopause mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, das sich nach oder während der Behandlung mit Tamoxifen (entweder als unterstützende

Therapie oder als Mittel der ersten Wahl bei fortgeschrittenen Erkrankungen) verschlechterte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung in Tablettenform wird Exemestan schnell resorbiert. Der aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierte Dosisanteil ist hoch. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt, auch wenn aufgrund des ausgeprägten First-Pass-Effektes eine Beschränkung wahrscheinlich ist. Bei Ratten und Hunden hatte ein vergleichbarer Effekt eine absolute Bioverfügbarkeit von 5 % zur Folge. Nach einer Einzeldosis von 25 mg konnten Plasmaspitzenwerte von 18 ng/ml innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme ermittelt werden. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme steigt die Bioverfügbarkeit um 40 %.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Exemestan beträgt ca. 20000 l, nicht bereinigt um die orale Bioverfügbarkeit. Die Kinetik ist linear, die terminale Halbwertzeit beträgt 24 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Exemestan unabhängig von der Konzentration beträgt 90 %. Exemestan und seine Metaboliten binden nicht an die roten Blutkörperchen.
Das Arzneimittel akkumuliert nicht, auch nicht bei Mehrfachgabe.

Elimination
Die Metabolisierung von Exemestan erfolgt über Oxidierung der Methylengruppe auf Position 6 durch das CYP3A4-Isoenzym bzw. durch Reduktion der 17-Ketogruppe durch die Aldoketoreduktase, gefolgt von einer Konjugation. Die Clearance von Exemestan liegt bei ca. 500 l/h, nicht bereinigt um die orale Bioverfügbarkeit.
Die Metaboliten sind inaktiv oder die Aromatase-Hemmung ist geringer als die durch die Muttersubstanz.

Der unveränderte Anteil, der mit dem Urin ausgeschieden wird, beträgt 1 % der Dosis. ^{14}C-markiertes Exemestan wird innerhalb einer Woche über Urin und Stuhl zu etwa gleichen Teilen (je 40 %) ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Alter
Bislang konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der systemischen Exposition von Exemestan und dem Alter der Patientinnen festgestellt werden.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die systemische Exposition gegenüber Exemestan doppelt so hoch wie bei gesunden Probandinnen.
Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan wird davon ausgegangen, dass keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Leberfunktionsstörung
Bei Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung war die systemische Exposition gegenüber Exemestan 2- bis 3-mal höher als bei gesunden Probandinnen. Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan wird davon ausgegangen, dass keine Dosisanpassung erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen: Die Befunde aus toxikologischen Langzeituntersuchungen an Ratten und Hunden sind generell auf die pharmakologische Wirkung von Exemestan zurückzuführen, wie z.B. Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane und akzessorischen Organe. Andere toxikologische Wirkungen (auf Leber, Nieren oder Zentralnervensystem) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die deutlich über der maximalen Humandosis lagen und somit auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeuten.

Mutagenität: Exemestan verhielt sich in Bakterien (Ames-Test), in V79-Zellen des chinesischen Hamsters, in Rattenhepatozyten oder beim Maus-Mikronukleus-Test nicht genotoxisch. Während sich Exemestan in Lymphozyten im *in-vitro*-Test klastogen verhielt, erwies es sich in zwei *in-vivo*-Studien als nicht klastogen.

Reproduktionstoxikologie: Exemestan zeigte embryotoxische Wirkungen bei Ratten und Kaninchen bei einer Höhe der systemischen Exposition, die mit der beim Menschen bei einer täglichen Gabe von 25 mg vergleichbar war. Für eine teratogene Wirkung liegen keine Anzeichen vor.

Kanzerogenität: In einer Kanzerogenitätsstudie an weiblichen Ratten über eine Dauer von 2 Jahren sind keine behandlungsbedingten Tumore aufgetreten. Bei männlichen Ratten wurde die Studie in der 92. Woche wegen vorzeitigen Ablebens der Tiere aufgrund chronischer Nephropathie abgebrochen. In einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen über eine Dauer von 2 Jahren wurde bei beiden Geschlechtern bei mittleren und hohen Dosierungen (150 und 450 mg/kg/Tag) ein Anstieg der Häufigkeit von Leberneoplasmen beobachtet. Dieser Befund steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Induktion von mikrosomalen Leberenzymen, einem Effekt, der bei Mäusen, aber nicht in klinischen Studien am Menschen beobachtet wurde. Ein Anstieg der Häufigkeit von tubulären Nieren-adenomen wurde auch bei männlichen Mäusen bei hohen Dosierungen (450

mg/kg/Tag) beobachtet. Diese Veränderung ist als art- und geschlechts-spezifisch anzusehen und tritt bei Dosen auf, die 63-mal höher sind als die therapeutischen Dosierungen beim Menschen. Daher wurde keine dieser beobachteten Wirkungen als klinisch relevant für die Behandlung von Patientinnen mit Exemestan eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mannitol (Ph. Eur.)
Hypromellose
Crospovidon Typ B
Polysorbat 80
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:
Carmellose-Natrium
Maltodextrin
Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.)
Titandioxid (E171)
Stearinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_20 (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen in Schachteln.
30 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg
Telefon: 0951/6043-0
Telefax: 0951/604329

E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

80569.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

30.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig