

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aromasin 25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 25 mg Exemestan.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält Saccharose und Methyl-p-hydroxybenzoat (E 218).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten

Runde, bikonvexe, weißliche überzogene Tablette auf einer Seite mit 7663 gekennzeichnet

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aromasin ist angezeigt für die adjuvante Behandlung bei Frauen in der Postmenopause mit Östrogenrezeptor-positivem invasivem Mammakarzinom im Anfangsstadium (EBC) nach einer initialen adjuvanten Tamoxifen-Behandlung über 2 - 3 Jahre.

Aromasin ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen in natürlicher oder induzierter Postmenopause mit einer Progression nach Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit einem negativen Östrogenrezeptorstatus ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung beträgt 1 x täglich eine 25 mg Tablette Aromasin, vorzugsweise nach einer Mahlzeit.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium sollte die Behandlung mit Aromasin bis zum Abschluss einer kombinierten sequentiellen adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen, gefolgt von Aromasin) über 5 Jahre fortgeführt werden. Beim Auftreten eines Rezidivs wird die Behandlung früher abgebrochen.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit Aromasin so lange weitergeführt werden, bis eine Progression eintritt.

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Frauen in der Prämenopause und schwangere oder stillende Frauen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aromasin sollte nicht bei Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus angewendet werden. Daher muss, falls klinisch angezeigt, der postmenopausale Status durch Bestimmung der LH-, FSH- und Östrogenwerte bestätigt werden.

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

Aromasin Tabletten enthalten Saccharose und dürfen nicht an Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz verabreicht werden.

Aromasin Tabletten enthalten Methyl-p-hydroxybenzoat, das (möglicherweise verspätet) allergische Reaktionen verursachen kann.

Aromasin kann den Östrogenspiegel markant reduzieren, und es wurden nach seiner Anwendung eine Abnahme der Knochendichte und eine erhöhte Frakturrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Bei Beginn einer adjuvanten Behandlung mit Aromasin sollte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteoporoserisiko ein Ausgangswert für die Knochendichte basierend auf aktuellen klinischen Richtlinien und Standards bestimmt werden. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krankheit sollte die Knochendichte nach individuellen Kriterien untersucht werden. Obwohl ausreichende Daten fehlen, welche die Wirksamkeit einer Behandlung von Aromasin-induziertem Knochendichteverlust belegen würden, sollten mit Aromasin behandelte Patientinnen sorgfältig überwacht werden, und eine Behandlung auf oder eine entsprechende Prophylaxe gegen Osteoporose sollte bei Patientinnen mit einem diesbezüglichen Risiko initiiert werden.

Aufgrund der hohen Prävalenz von schwerem Vitamin-D-Mangel bei Frauen mit Mammakarzinom im Anfangsstadium sollte vor Beginn der Behandlung mit einem Aromatasehemmer eine routinemäßige Kontrolle der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte in Erwägung gezogen werden. Frauen mit Vitamin-D-Mangel sollten zusätzlich Vitamin-D-Supplemente verabreicht erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde nachgewiesen, dass das Arzneimittel durch Cytochrom P450 CYP3A4 und Aldoketoreduktasen metabolisiert 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 täglicher Dosierung von 600 mg und einer Einzeldosis von 25 mg Exemestan die AUC 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 Aromasin verringern. Aromasin sollte mit Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden und ein schmales therapeutisches Fenster haben, mit Vorsicht angewendet werden. Für die gleichzeitige Verabreichung von Aromasin und anderen onkologischen Arzneimitteln liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Aromasin sollte nicht zusammen mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese die pharmakologische Wirkung von Aromasin aufheben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition mit Aromasin während einer Schwangerschaft vor. Tieruntersuchungen haben toxikologische Wirkungen auf die Reproduktionsorgane gezeigt (siehe Abschnitt 5.3.). Aromasin ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert.

Stillzeit

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

Frauen in der Perimenopause oder 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 und 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aromasin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Aromasin 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

Aromasin 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 Anfangstadium, die nach der initialen unterstützenden Tamoxifentherapie mit Aromasin weiterbehandelt wurden, bei 7,4 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (22 %), Arthralgie (18 %) und Müdigkeit (16 %).

Für die Gesamtgruppe mit fortgeschrittenem 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 aus der Erfahrung nach der Markteinführung werden nachstehend nach Organsystemen und nach Häufigkeit angeführt.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ 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: Verminderung der Lymphozytenzahl**

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Depression, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Häufig: Karpaltunnelsyndrom, Parästhesie

Selten: Schläfrigkeit

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung, Dyspepsie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Erhöhung der Leberenzyme, Erhöhung der Bilirubinwerte im Blut, Erhöhung der

Selten: Blutspiegel von alkalischer Phosphatase
Hepatitis[†], cholestatische Hepatitis[†]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Vermehrtes Schwitzen
Häufig: Alopezie, Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus
Selten: Akute generalisierte exanthematöse Pustulose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Gelenkschmerzen und Schmerzen des Bewegungsapparates*
Häufig: Knochenbrüche, Osteoporose

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen, Müdigkeit
Häufig: Periphere Ödeme, Asthenie

* Inklusive: Arthralgie und weniger häufig Gliederschmerzen, Osteoarthritis, Rückenschmerzen, Arthritis, Myalgie und Gelenksteifheit

** Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom wurde selten über Thrombozytopenie und Leukopenie berichtet. Bei etwa 20 % der Patientinnen ist unter Aromasin eine gelegentliche 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 berechnet nach der Formel 3/X

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

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 Plazebo (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 Plazebo. Das Apolipoprotein A1 war in der Exemestan-Gruppe ebenfalls um 5 bis 6 % erniedrigt gegenüber 0 bis 2 % unter Plazebo. Die Auswirkungen auf die anderen untersuchten Lipid-Parameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, 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 Patienten mit Magengeschwüren, die mit Exemestan behandelt wurden, erhielt gleichzeitig ein nichtsteroidales 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Aromasin erhielten weibliche Probanden Einzeldosen bis zu 800 mg und Frauen in der Postmenopause mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bis zu 600 mg/Tag. Diese Dosierungen wurden gut vertragen. Die Einzeldosis von Aromasin, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge haben könnte, ist nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden sind nach oraler Einzelgabe von Aromasin, entsprechend dem 2000 bzw. 4000fachen der empfohlenen Humandosis bezogen auf mg/m², Todesfälle aufgetreten. Für eine Überdosierung von Aromasin ist kein spezifisches Antidot bekannt. Es ist eine allgemein unterstützende Behandlung angezeigt, welche häufige Kontrollen der Vitalfunktionen, sowie genaue Beobachtung der Patientinnen einschließt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Steroidaler Aromatasehemmer; Antineoplastische Mittel

ATC-Code: L02BG06

Wirkmechanismus

Exemestan ist ein irreversibler, steroidaler Aromatasehemmer und ist strukturell verwandt mit dem natürlichen Hormon 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 selektive Behandlung von hormonabhängigem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen dar.

Es hat sich gezeigt, dass die Serumöstrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen bereits ab einer Dosis von 5 mg Aromasin p. o. signifikant reduziert werden, wobei bei täglichen Dosierungen von 10 - 25 mg der Serumöstrogenspiegel um mehr als 90 % gesenkt wird. Eine Tagesdosis von 25 mg führte bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom zu einer Reduktion der Gesamtaromataseaktivität um 98 %.

Exemestan hat keinerlei gestagene oder östrogene Aktivität. Die vor allem bei hohen Dosierungen beobachtete leichte androgene Wirkung ist möglicherweise auf das 17-Hydroxy-Derivat zurückzuführen. Als weiteren Hinweis auf die Selektivität der Substanz hinsichtlich anderer an der Steroidsynthese beteiligten Enzyme zeigte Aromasin auch bei täglicher Mehrfachdosierung keine nachweisbare Wirkung auf die Biosynthese der Nebennierenrindenhormone Cortisol und Aldosteron, gemessen vor oder nach einer ACTH-Stimulation.

Während einer Therapie mit Aromasin ist es folglich auch nicht erforderlich, Glucocorticoide oder Mineralocorticoide zu substituieren. Eine leichte, nicht dosisabhängige Erhöhung der Serumspiegel für LH und FSH konnte selbst bei niedrigen Dosen beobachtet werden: Dieser Effekt tritt jedoch bei dieser pharmakotherapeutischen Gruppe nicht unerwartet auf und ist wahrscheinlich das Ergebnis einer auch bei postmenopausalen Frauen durch Abfall des Östrogenspiegels gesteuerten Rückkoppelung auf hypophysärer Ebene, mit den Folgen einer Stimulation der hypophysären Gonadotropinsekretion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Adjuvante Behandlung von Mammakarzinom im Anfangsstadium

In einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie (IES-Studie) wurden 4724 Patientinnen in der Postmenopause, die ein Östrogenrezeptor-positives oder primäres Mammakarzinom mit unklarem Rezeptorstatus hatten und nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Tamoxifenbehandlung krankheitsfrei waren, entweder für weitere 2 bis 3 Jahre mit 25 mg Aromasin pro Tag oder bis zur Beendigung der Gesamttherapiedauer von 5 Jahren mit 20 oder 30 mg Tamoxifen pro Tag behandelt.

Mittlere Beobachtungsdauer von 52 Monaten in der IES-Studie

Nach einer mittleren Therapiedauer von etwa 30 Monaten und einer mittleren Follow-up-Phase von 52 Monaten zeigten die Resultate bei der Gruppe mit der sequentiellen Aromasinbehandlung nach 2 - 3 Jahren adjuvanter Tamoxifentherapie im Vergleich zu der mit Tamoxifen weiterbehandelten Gruppe eine klinisch und statistisch signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS). Die Analyse zeigte, dass im beobachteten Zeitraum das Risiko eines Rezidivs in der mit Aromasin behandelten Gruppe um 24 % niedriger war als in der Tamoxifengruppe (Risikoverhältnis 0,76; $p = 0,00015$). Der günstige Einfluss von Exemestan gegenüber Tamoxifen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben war offensichtlich unabhängig vom Tumorstadium (Lymphknotenbefall) oder von einer vorangegangenen Chemotherapie.

Aromasin reduzierte auch das Risiko von kontralateralem Brustkrebs (Risikoverhältnis 0,57; $p = 0,04158$) signifikant.

In der Gesamtpopulation der Studie wurde ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben mit Exemestan (222 Todesfälle) verglichen mit Tamoxifen (262 Todesfälle) bei einem Risikoverhältnis 0,85 (Log-Rank Test: $p = 0,07362$) beobachtet, was einer Reduktion des Risikos für einen Tod von 15 % zugunsten von Exemestan entspricht. Das Risiko eines Todes reduzierte sich mit Exemestan im Vergleich zu Tamoxifen statistisch signifikant um 23 % (Risikoverhältnis für Gesamtüberleben 0,77; Wald ChiSquare Test: $p = 0,0069$) und zwar bei Einbeziehung von im Voraus festgelegten prognostischen Faktoren (z. B. Östrogenrezeptorstatus, Lymphknotenstatus, vorhergehende Chemotherapie, Anwendung von Hormonersatztherapien und Bisphosphonaten).

52 Monate - wichtigste Wirksamkeitsergebnisse in der Gesamtpatientenpopulation (intention to treat population) und bei Östrogenrezeptor-positiven Frauen:

Endpunkt Patientengut	Exemestan Fälle / N (%)	Tamoxifen Fälle / N (%)	Risikoverhältnis (95 % KI)	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 das erstmalige Auftreten eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastase, eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod aus nicht definierter Ursache

^b Brustkrebsfreies Überleben wird definiert als das erstmalige Auftreten eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastase, eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod wegen Brustkrebs

^c Fernmetastasenfreies Überleben ist definiert als das erstmalige Auftreten einer Fernmetastase oder Tod wegen Brustkrebs

^d Gesamtüberleben ist definiert als Tod aus nicht definierter Ursache

Bei der zusätzlichen Analyse der Subgruppe mit Patientinnen mit ÖR⁺ oder unbekanntem Rezeptorstatus lag das nicht justierte Risikoverhältnis für das Gesamtüberleben bei 0,83 (Log-Rank Test: p = 0,04250), was einer klinischen und statistisch signifikanten Reduktion des Todesrisikos von 17 % entspricht.

Ergebnisse der IES-Substudie bezüglich der Knochendichte zeigten eine mäßige Abnahme der Knochendichte bei Frauen, die nach 2 - 3 Jahren Tamoxifentherapie mit Aromasin behandelt wurden.

In der Gesamtstudie war die Inzidenz der therapiebedingten Frakturen innerhalb der 30-monatigen Behandlungsdauer in der Aromasingruppe höher als bei den Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden (4,5 % in der Aromasin- und 3,3 % in der Tamoxifengruppe, p = 0,038).

Ergebnisse der IES-Substudie zur Endometriumdicke deuten darauf hin, dass die Dicke des Endometriums in der mit Aromasin behandelten Gruppe nach zwei Jahren im Mittelwert um 33 % reduziert war verglichen mit der Tamoxifengruppe, für die keine nennenswerten Veränderungen festgestellt wurden. Die bei Studienbeginn festgestellte Verdickung des Endometriums normalisierte sich (< 5 mm) bei 54 % der Patientinnen in der Aromasingruppe.

Mittlere Beobachtungsdauer von 87 Monaten in der IES-Studie

Nach einer mittleren Therapiedauer von etwa 30 Monaten und einer mittleren Beobachtungsdauer von etwa 87 Monaten zeigten die Ergebnisse, dass eine sequentielle Behandlung mit Exemestan nach einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen für 2 bis 3 Jahre mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens im Vergleich zu einer fortgesetzten Tamoxifentherapie verbunden war. Die Ergebnisse zeigten, dass innerhalb der Beobachtungsdauer Aromasin das Risiko eines Rezidivs im Vergleich zu Tamoxifen um 16 % reduzierte (Risikoverhältnis 0,84; p = 0,002).

Insgesamt ließ sich der günstige Einfluss von Exemestan im Vergleich zu Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens eindeutig feststellen, und zwar ungeachtet des Lymphknotenstatus oder einer vorhergehenden Chemo- oder Hormontherapie. In einigen wenigen Subgruppen mit geringen Stichprobengrößen konnte keine dauerhafte statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Diese Gruppen zeigten einen Trend zugunsten von Exemestan bei Patienten mit mehr als 9 positiven Lymphknoten oder mit vorhergehender Chemotherapie mit der Kombination CMF. Bei Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus, einer anderen vorhergehenden Chemotherapie oder unbekanntem/fehlendem Status einer vorhergehenden Hormontherapie wurde ein statistisch nicht-signifikanter Trend zugunsten von Tamoxifen festgestellt.

Zusätzlich zeigte sich mit Exemestan auch eine signifikante Verlängerung des brustkrebsfreien Überlebens (Risikoverhältnis 0,82; $p = 0,00263$) und des metastasenfreien Überlebens (Risikoverhältnis 0,85; $p = 0,02425$).

Aromasin reduzierte auch das Risiko von kontralateralem Brustkrebs, obwohl diese Wirkung bei dieser Beobachtungsdauer nicht mehr statistisch signifikant war (Risikoverhältnis 0,74; $p = 0,12983$).

Für die Gesamtstudienpopulation zeigte sich ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben für Exemestan (373 Todesfälle) im Vergleich zu Tamoxifen (420 Todesfälle) mit einem Risikoverhältnis von 0,89 (Log-RankTest: $p = 0,08972$), was einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 11 % zugunsten von Exemestan entspricht. Bei Justierung nach im Voraus definierten prognostischen Faktoren (d. h. Östrogenrezeptorstatus, Lymphknotenstatus, vorhergehende Chemotherapie, Anwendung einer Hormonersatztherapie oder Anwendung von Bisphosphonaten) zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 18 % (Risikoverhältnis für Gesamtüberleben 0,82; Wald Chi-SquareTest: $p = 0,0082$) mit Exemestan im Vergleich zu Tamoxifen für die Gesamtstudienpopulation.

Bei der zusätzlichen Analyse für die Subgruppe der Patientinnen mit positivem oder unbekanntem Östrogenrezeptorstatus lag das nicht-justierte Risikoverhältnis für das Gesamtüberleben bei 0,86 (LogRank-Test: $p = 0,04262$), was einer klinisch und statistisch signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 14 % entspricht.

Ergebnisse einer Substudie zur Knochendichte zeigten, dass die Behandlung mit Exemestan für 2 bis 3 Jahren nach 3 bis 2 Jahren Tamoxifentherapie den Knochenschwund während der Behandlung verstärkte (mittlere prozentuelle Veränderung der Knochendichte in Monat 36 gegenüber den Ausgangswerten: -3,37 [Wirbelsäule], -2,96 [Hüfte insgesamt] für Exemestan und -1,29 [Wirbelsäule], -2,02 [Hüfte insgesamt] für Tamoxifen). Allerdings ergaben sich im Monat 24 nach Therapieende in beiden Therapiegruppen nur minimale Unterschiede für die Knochendichte gegenüber den Ausgangswerten, wobei sich für den Therapiearm mit Tamoxifen geringfügig stärkere endgültige Reduktionen der Knochendichte in allen Bereichen zeigten (mittlere prozentuelle Veränderung der Knochendichte in Monat 24 nach Therapieende gegenüber den Ausgangswerten: -2,17 [Wirbelsäule], -3,06 [Hüfte insgesamt] für Exemestan und -3,44 [Wirbelsäule], -4,15 [Hüfte insgesamt] für Tamoxifen).

Die Gesamtzahl der unter Therapie und während der Nachbeobachtungszeit gemeldeten Frakturen war in der Gruppe mit Exemestan signifikant höher als mit Tamoxifen (169 [7,3 %] vs. 122 [5,2 %]; $p = 0,004$); allerdings ergab sich kein Unterschied für die Frakturen, die als osteoporosebedingt gemeldet wurden.

Endgültige Beobachtungsdauer von 119 Monaten in der IES-Studie

Nach einer mittleren Therapiedauer von etwa 30 Monaten und einer mittleren Beobachtungsdauer von etwa 119 Monaten zeigten die Ergebnisse, dass eine sequentielle Behandlung mit Exemestan nach einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen für 2 bis 3 Jahre mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens im Vergleich zu einer fortgesetzten Tamoxifentherapie verbunden war. Die Analyse zeigte, dass innerhalb der beobachteten Studiendauer Exemestan das Risiko eines Brustkrebsrezidivs im Vergleich zu Tamoxifen um 14 % reduzierte (Risikoverhältnis 0,86; $p = 0,00393$). Die nützliche Wirkung von Exemestan gegenüber Tamoxifen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben war offensichtlich unabhängig vom Lymphknotenstatus oder von einer vorhergehenden Chemotherapie.

Exemestan verlängerte auch das brustkrebsfreie Überleben (Risikoverhältnis 0,83, $p < 0,00152$) und das fernmetastasenfreie Überleben (Risikoverhältnis 0,86; $p = 0,02213$) signifikant. Exemestan

reduzierte auch das Risiko von kontralateralem Brustkrebs, diese Wirkung war allerdings nicht mehr statistisch signifikant (Risikoverhältnis 0,75; $p = 0,10707$).

Für die Gesamtstudienpopulation war das Gesamtüberleben in den beiden Gruppen statistisch nicht unterschiedlich, und zwar mit 467 Todesfällen (19,9 %) in der Gruppe mit Exemestan und 510 Todesfällen (21,5 %) in der Gruppe mit Tamoxifen (Risikoverhältnis 0,91, $p = 0,15737$, ohne Justierung auf mehrmalige Prüfung). Für die Subgruppe von Patienten mit positivem oder unbekanntem Östrogenrezeptorstatus betrug das nicht-justierte Gesamtüberlebensrisikoverhältnis 0,89 (Log-Rank-Test: $p = 0,07881$) für die Exemestangruppe im Vergleich zur Tamoxifengruppe.

Für die Gesamtstudienpopulation ergab sich eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos von 14 % (Risikoverhältnis für Gesamtüberleben 0,86; Wald Chi-Square Test: $p = 0,0257$) mit Exemestan im Vergleich zu Tamoxifen bei Justierung auf im Voraus spezifizierte prognostische Faktoren (d. h. Östrogenrezeptorstatus, Lymphknotenstatus, vorhergehende Chemotherapie, Anwendung einer Hormonersatztherapie und Anwendung von Bisphosphonaten).

Bei den mit Exemestan behandelten Patienten wurde im Vergleich zu den ausschließlich mit Tamoxifen behandelten Patienten auch eine geringere Inzidenz von anderen zweiten (nicht die Brust betreffenden) Primärtumoren beobachtet (9,9 % vs. 12,4 %).

In der Hauptstudie mit einer mittleren Beobachtungsdauer bei allen Teilnehmern von 119 Monaten (0 - 163,94) und einer mittleren Dauer der Behandlung mit Exemestan von 30 Monaten (0 - 40,41) wurden Knochenfrakturen bei 169 Patienten (7,3 %) in der Exemestangruppe verglichen mit 122 Patienten (5,2 %) in der Tamoxifengruppe beschrieben ($p = 0,004$).

Wirksamkeitsergebnisse aus der IES-Studie bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom im Frühstadium (ITT)

	Exemestan	Tamoxifen	Risikoverhältnis	p-Wert
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 34,5 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	213	306	0,69 (95 % KI: 0,58 - 0,82)	0,00003
Brustkrebsfreies 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
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 52 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	354	453	0,77 (95 % KI: 0,67 - 0,88)	0,00015
Brustkrebsfreies 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
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 87 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	552	641	0,84 (95 % KI: 0,75 - 0,94)	0,002
Brustkrebsfreies 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
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 119 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	672	761	0,86 (95 % KI: 0,77 - 0,95)	0,00393
Brustkrebsfreies 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
	Anzahl der Ereignisse		Risikoverhältnis	

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

^a, Krankheitsfreies Überleben wird definiert als das erstmalige Auftreten eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastase, eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod aus nicht definierter Ursache.

^b, Brustkrebsfreies Überleben wird definiert als das erstmalige Auftreten eines lokalen Rezidivs oder einer Fernmetastase, eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod wegen Brustkrebs.

^c, Fernmetastasenfreies Überleben ist definiert als das erstmalige Auftreten einer Fernmetastase oder Tod wegen Brustkrebs.

^d, Gesamtüberleben ist definiert als Tod aus nicht definierter Ursache.

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (peer reviewed) beobachtete man nach der Behandlung mit 25 mg Aromasin/Tag eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der Zeit bis zur Progression (TTP = time to progression) und der Zeit bis zum Therapieversagen (TTF = time to treatment failure) im Vergleich zu einer üblichen Hormonbehandlung mit Megestrolacetat bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, deren Erkrankung sich nach oder während der Behandlung mit Tamoxifen (entweder als unterstützende oder als first-line Therapie) verschlechtert hatte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Aromasin Tabletten wird Exemestan schnell resorbiert. Der aus dem Gastrointestinaltrakt resorbierte Dosisanteil ist hoch. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt, obwohl aufgrund des ausgeprägten First-pass-Effektes eine Limitierung anzunehmen ist. Ein vergleichbarer Effekt führte bei Ratten und Hunden zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von 5 %. Nach einer Einzeldosis von 25 mg werden Plasmaspitzenwerte von 18 ng/ml innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit um 40 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Exemestan beträgt ca. 20000 l, ohne Korrektur für die orale Bioverfügbarkeit. Die Kinetik ist linear, die terminale Halbwertszeit beträgt 24 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Aromasin beträgt ca. 90 % und ist unabhängig von der Konzentration. Exemestan und seine Metaboliten binden nicht an die roten Blutzellen.

Nach wiederholter Gabe von Exemestan kommt es zu keiner Akkumulation.

Elimination

Die Biotransformation erfolgt über eine Oxidation der Methylengruppe an Position 6 durch das CYP3A4Isoenzym und/oder durch Reduktion der 17-Ketogruppe durch die Aldoketoreduktasen, gefolgt von einer Konjugation. Die Clearance von Exemestan liegt bei ca. 500 l/h, ohne Korrektur für die orale Bioverfügbarkeit. Die Metaboliten sind hinsichtlich der Hemmung der Aromataseaktivität entweder inaktiv oder weniger aktiv als die Muttersubstanz. Der unveränderte Anteil, der mit dem Urin ausgeschieden ist, beträgt 1 % der Dosis. Etwa gleiche Teile einer Dosis (40 %) von ¹⁴C-markiertem Exemestan wurden innerhalb einer Woche mit Urin und Faeces ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Alter: Bisher konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der systemischen Exposition von Aromasin und dem Alter der Patientinnen beobachtet werden.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung: Bei Patientinnen mit ausgeprägter Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/Min.) wurde festgestellt, dass die systemische Exposition von Aromasin

etwa doppelt so hoch war wie die bei Probanden. Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsbeeinträchtigung: Die systemische Exposition von Exemestan war bei Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung 2 - 3 Mal höher als die bei Probanden. Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien: Die Ergebnisse aus toxikologischen Langzeituntersuchungen an Ratten und Hunden waren generell auf die pharmakologischen Eigenschaften von Exemestan zurückzuführen und schlossen Auswirkungen auf die Reproduktion und damit verbundenen Organe ein.

Andere toxikologische Wirkungen (auf Leber, Nieren oder ZNS) wurden nur nach Expositionen beobachtet, welche die maximale Humandosis ausreichend überschritten und damit auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeuten.

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

Reproduktionstoxikologie: Exemestan zeigte embryotoxische Wirkungen bei Ratten und Kaninchen bei systemischen Expositionspiegeln, die mit jenen beim Menschen bei Einnahme von 25 mg/Tag vergleichbar waren. Es gab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

Kanzerogenität: In einer Kanzerogenitätsstudie an weiblichen Ratten mit 2 Jahren Dauer wurden keine mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Tumore beobachtet. Bei männlichen Ratten wurde die Studie nach 92 Wochen wegen vorzeitiger Sterblichkeit aufgrund chronischer Nephropathie abgebrochen. In einer Kanzerogenitätsstudie an Mäusen mit 2 Jahren Dauer wurde bei beiden Geschlechtern bei mittleren und hohen Dosierungen (150 und 450 mg/kg/Tag) ein Anstieg der Häufigkeit von Leberneoplasmen beobachtet. Dieser Befund ist im Zusammenhang mit der Induktion von mikrosomalen Leberenzymen zu sehen, einem Effekt, der bei Mäusen, aber nicht in klinischen Studien beobachtet wurde. Der Anstieg der Häufigkeit von renalen tubulären Adenomen wurde auch bei männlichen Mäusen bei hohen Dosierungen (450 mg/kg/Tag) beobachtet. Diese Änderung ist als spezies- und geschlechtsspezifisch anzusehen und tritt bei Dosen auf, die 63fach höher sind als die therapeutischen Dosierungen beim Menschen. Keiner dieser beobachteten Effekte wurde für die Behandlung von Patientinnen mit Exemestan als klinisch relevant bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxidhydrat, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Polysorbat 80

Zuckerüberzug: Hypromellose, Poly(vinylalkohol), Simecon, Macrogol 6000, Saccharose, leichtes basisches Magnesiumcarbonat, Titandioxid (E 171), Methyl-p-hydroxybenzoat (E 218), Cetylsterwachs, Talkum, Carnaubawachs

Druckinte: Ethylalkohol, Schellack, Eisenoxid schwarz (E 172) und Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der im Importland angegebenen Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15, 20, 30, 90, 100 und 120 Tabletten in Blisterpackungen (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

EMRAmed Arzneimittel GmbH

Otto-Hahn-Straße 11

D-22946 Trittau

Telefon: (04154) 806-0

Telefax: (04154) 806-354

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23459-P02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten