

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exemestan ratiopharm 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 25 mg Exemestan.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Prägung „E25“ und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Exemestan ratiopharm 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.

Exemestan ratiopharm 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 Filmtablette Exemestan ratiopharm, oral vorzugsweise nach einer Mahlzeit.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Exemestan ratiopharm ist kontraindiziert bei:

- Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Frauen in der Prämenopause
- schwangeren oder stillenden Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exemestan ratiopharm 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.

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

Exemestan ratiopharm kann den Östrogenspiegel markant reduzieren, und es wurden nach seiner Anwendung eine Abnahme der Knochendichte (BMD) und eine erhöhte Frakturrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Frauen mit Osteoporose oder Osteoporoserisiko sollten im Verlauf der adjuvanten Behandlung mit Exemestan ratiopharm eine Behandlung auf der Grundlage der Bewertung der Knochengesundheit, basierend auf aktuellen klinischen Richtlinien und klinischer Praxis erhalten. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung sollte die Knochendichte auf Fall-zu-Fall Basis erfolgen. Obwohl ausreichende Daten fehlen, welche die Wirksamkeit einer Behandlung von Knochendichteverlust belegen würden, sollten mit Exemestan ratiopharm behandelte Patientinnen sorgfältig überwacht werden und es sollte eine Behandlung für oder die Prophylaxe von Osteoporose bei Patientinnen mit einem diesbezüglichen Risiko initiiert werden.

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

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde nachgewiesen, dass das Arzneimittel durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 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 Exemestan ratiopharm verringern.

Exemestan ratiopharm sollte mit Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden und ein schmales therapeutisches Fenster haben, mit Vorsicht angewendet werden. Für die gleichzeitige Verabreichung von Exemestan und anderen onkologischen Arzneimitteln liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exemestan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Exemestan ratiopharm 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 mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Exemestan 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 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 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 Tamoxifen-Therapie mit Exemestan 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).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Leukopenie (**)
Gelegentlich	Thrombozytopenie (**)
Nicht bekannt	Erhöhung der Lymphozytenzahl (**)
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerz, Schwindel
Häufig	Karpaltunnelsyndrom, Parästhesie
Selten	Somnolenz
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig	erhöhte Leberenzyme, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut
Selten	Hepatitis (†), cholestatiche Hepatitis (†)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen
Häufig	Alopezie, Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz
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

(*) Inklusiv: 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 Exemestan ein gelegentlicher Abfall 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 3/X- Regel.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien

In der untenstehenden Tabelle sind die Häufigkeiten der vordefinierten Nebenwirkungen und Erkrankungen (unabhängig von ihrer Kausalität) angeführt, die in der Intergroup Exemestan-Studie (IES) 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 %)
Myokardinfarkt	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 % versus 8,4 %), Myokardinfarkt (0,6 % versus 0,2 %) und Herzmuskelschwäche (1,1 % versus 0,7 %) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

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

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten Studie wurden postmenopausale Frauen mit frühem Mammakarzinom über 24 Monate mit Exemestan (n = 73) oder Placebo (n = 73) behandelt. Hierbei kam es unter Exemestan zu einer durchschnittlichen Erniedrigung der Plasma-HDL-Cholesterinwerte um 7 bis 9 % im Vergleich zu einem 1 %igen Anstieg bei Placebo. Das Apolipoprotein A1 war in der Exemestan-Gruppe ebenfalls um 5 bis 6 % erniedrigt gegenüber 0 bis 2 % unter Placebo. Die Auswirkungen auf die anderen untersuchten Lipid-Parameter (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Apolipoprotein-B und Lipoprotein-A) waren in den beiden Behandlungsgruppen sehr ähnlich. Die klinische Signifikanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Magengeschwüre wurden in der IES Studie im Exemestan-Arm mit einer höheren Häufigkeit als mit Tamoxifen beobachtet (0,7 % vs. < 0,1 %). Die Mehrheit der 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 direkt 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 Exemestan erhielten gesunde 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 Exemestan, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge haben könnte, ist nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden sind nach oraler Einzelgabe von Exemestan, entsprechend dem 2000 bzw. 4000fachen der empfohlenen Humandosis bezogen auf mg/m², Todesfälle aufgetreten. Für eine Überdosierung von Exemestan ist kein spezifisches Antidot bekannt. Es ist eine allgemein unterstützende Behandlung angezeigt, welche häufige Kontrollen der Vitalfunktionen, sowie 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 spezifische Maßnahme zur Behandlung von hormonabhängigem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen dar. Es hat sich gezeigt, dass die Serumöstrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen bereits mit 5 mg Exemestan p. o. signifikant reduziert werden, bei täglichen Dosierungen zwischen 10 - 25 mg wird der Serumöstrogenspiegel um mehr als 90 % gesenkt. 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 bei hohen Dosierungen beobachtete leichte androgene Wirkung ist möglicherweise auf das 17-Hydroxy-Derivat zurückzuführen. Als weiteren Hinweis auf die Selektivität der Substanz zeigte Exemestan im Vergleich zu anderen, an der Steroidsynthese beteiligten Enzymen auch 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 daher 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) wurden 4724 Patientinnen in der Postmenopause, die ein Östrogenrezeptor-positives oder primäres Mammakarzinom mit unklarem Rezeptorstatus hatten und nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Tamoxifen-Behandlung krankheitsfrei waren, entweder für weitere 2 bis 3 Jahre mit 25 mg Exemestan 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 Exemestan-Behandlung nach 2 - 3 Jahren adjuvanter Tamoxifen-Therapie im Vergleich zu der mit Tamoxifen weiterbehandelten Gruppe eine klinisch und statistisch signifikante Verlängerung der krankheitsfreien Überlebensrate. Die Analyse zeigte, dass im beobachteten Zeitraum das Risiko eines Rezidivs in der mit Exemestan 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 die krankheitsfreie Überlebensrate war offensichtlich unabhängig vom Tumorstadium (Lymphknotenbefall) oder von einer vorangegangenen Chemotherapie.

Exemestan 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 Chi-Square Test: $p = 0,0069$) und zwar bei Einbeziehung von im Voraus festgelegten prognostischen Faktoren (z. B. Östrogenrezeptorstatus, Knotenstatus, vorhergehende Chemotherapie, Anwendung von Hormonersatztherapien und Bisphosphonaten).

52 Monate - wichtigste Wirksamkeitsergebnisse im gesamten Patientengut (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	35 / 2372	0,57 (0,33 - 0,99)	0,04158

	(0,9 %)	(1,5 %)		
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 Teilgruppe 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 einer IES Substudie bezüglich der Knochendichte zeigten eine mäßige Abnahme der Knochendichte bei Frauen, die nach 2 - 3 Jahren Tamoxifen-Therapie mit Exemestan behandelt wurden. In der Gesamtstudie war die Inzidenz der therapiebedingten Frakturen innerhalb der 30-monatigen Behandlungsdauer in der Exemestangruppe höher als bei den Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden (4,5 % in der Exemestan- und 3,3 % in der Tamoxifengruppe, $p = 0,038$).

Ergebnisse einer IES Substudie zur Endometriumdicke deuten darauf hin, dass die Dicke des Endometriums in der mit Exemestan 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 Exemestangruppe.

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 Exemestan 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; $p = 0,02425$).

Exemestan 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-Rank- Test: $p = 0,08972$), 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-Square- Test: $p = 0,0082$) 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 (Log- Rank-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)

	Anzahl der Ereignisse		Risikoverhältnis	
	Exemestan	Tamoxifen	Risikoverhältnis	p-Wert
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 34,5 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	213	306	0,69 (95% CI: 0,58-0,82)	0,00003
Brustkrebsfreies Überleben ^b	171	262	0,65 (95% CI: 0,54-0,79)	<0,00001
Kontralaterales Mammakarzinom	8	25	0,32 (95% CI: 0,15-0,72)	0,00340
Fernmetastasenfreies Überleben ^c	142	204	0,70 (95% CI: 0,56-0,86)	0,00083
Gesamtüberleben ^d	116	137	0,86 (95% CI: 0,67-1,10)	0,22962
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 52 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	354	453	0,77 (95% CI: 0,67-0,88)	0,00015
Brustkrebsfreies Überleben ^b	289	373	0,76 (95% CI: 0,65-0,89)	0,00041
Kontralaterales Mammakarzinom	20	35	0,57 (95% CI: 0,33-0,99)	0,04158

Fernmetastasenfreies Überleben ^c	248	297	0,83 (95% CI: 0,70-0,98)	0,02621
Gesamtüberleben ^d	222	262	0,85 (95% CI: 0,71-1,02)	0,07362
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 87 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	552	641	0,84 (95% CI: 0,75-0,94)	0,002
Brustkrebsfreies Überleben ^b	434	513	0,82 (95% CI: 0,72-0,94)	0,00263
Kontrolaterales Mammakarzinom	43	58	0,74 (95% CI: 0,50-1,10)	0,12983
Fernmetastasenfreies Überleben ^c	353	409	0,85 ((95% CI: 0,74-0,98)	0,02425
Gesamtüberleben ^d	373	420	0,89 (95% CI: 0,77-1,02)	0,08972
Mittlere Therapiedauer 30 Monate und mittlere Nachbeobachtungsdauer 119 Monate				
Krankheitsfreies Überleben ^a	672	761	0,86 (95% CI: 0,77-0,95)	0,00393
Brustkrebsfreies Überleben ^b	517	608	0,83 (95% CI: 0,74-0,93)	0,00152
Kontrolaterales Mammakarzinom	57	75	0,75 (95% CI: 0,53-1,06)	0,10707
Fernmetastasenfreies Überleben ^c	411	472	0,86 (95% CI: 0,75-0,98)	0,02213
Gesamtüberleben ^d	467	510	0,91 (95% CI: 0,81-1,04)	0,15737

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 Exemestan/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) verschlechterte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Exemestan Filmtabletten 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 Exemestan 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.

Biotransformation und Elimination

Die Biotransformation erfolgt über eine Oxidation der Methylengruppe an Position 6 durch das CYP3A4-Isoenzym 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 Exemestan und dem Alter der Patientinnen beobachtet werden.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patientinnen mit ausgeprägter Niereninsuffizienz (Creatininclearance < 30 ml/min.) wurde festgestellt, dass die systemische Exposition von Exemestan doppelt so hoch war wie die bei gesunden 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 gesunden 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 speziesspezifisch 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

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Natriumstärkeglykolat (Typ A)
Hypromellose E5
Polysorbat 80
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose 6cp (E 464)
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes, opake PVC-/PVdC-/Aluminiumblisterpackungen

Packungsgrößen:

10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 oder 120 Filmtabletten in Blisterpackungen und Bündelpackungen mit 90 Filmtabletten (Packungen mit 3 x 30 Stück)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-29593

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.08.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

07.2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten