

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Exemestan Aristo® 25 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Exemestan

Jede überzogene Tablette enthält 25 mg Exemestan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine überzogene Tablette enthält 31,63 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe überzogene Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Exemestan Aristo® ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung von Exemestan Aristo® beträgt 1 Tablette (entsprechend 25 mg Exemestan).

Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit Exemestan Aristo® bis zum Abschluss der fünfjährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan Aristo®) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit Exemestan Aristo® so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich ist.

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

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Einnahme erfolgt einmal täglich, vorzugsweise nach einer Mahlzeit.

4.3 Gegenanzeigen

Exemestan Aristo® ist kontraindiziert bei Patientinnen mit Überempfindlichkeit gegen

den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, prämenopausalen Frauen, schwangeren oder stillenden Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Exemestan Aristo® soll nicht bei Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus angewendet werden. Daher soll, falls klinisch angezeigt, der postmenopausale Status durch Bestimmung der LH-, FSH- und Östrogen-Werte bestätigt werden.

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

Exemestan Aristo® verursacht eine ausgeprägte Östrogensenkung und nach seiner Anwendung wurde eine Verringerung der Knochendichte (BMD, Bone Mineral Density) sowie eine erhöhte Frakturrate beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Zu Beginn einer adjuvanten Therapie mit Exemestan Aristo® sollte bei Frauen mit Osteoporose oder Osteoporose-Risiko eine Behandlung auf Grundlage der Bewertung der mineralischen Knochengesundheit, basierend auf aktuellen klinischen Richtlinien und klinischer Praxis durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung sollte die Knochendichte nach individueller Entscheidung bestimmt werden. Auch wenn keine zuverlässigen Daten über die Behandlung eines durch Exemestan Aristo® verursachten Verlusts an Knochendichte vorliegen, sollten mit Exemestan Aristo® behandelte Patientinnen sorgfältig überwacht werden, und bei Risikopatienten sollte eine Osteoporosebehandlung oder -prophylaxe eingeleitet werden.

Exemestan Aristo® Tabletten enthalten Sucrose. Patientinnen mit einem der seltenen erblichen Krankheitsbilder einer Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Vor Behandlungsbeginn mit einem Aromastase-Hemmer 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 Vitamin-D-Ersatztherapie erhalten.

Die Anwendung von Exemestan Aristo® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Exemestan Aristo® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro wurde nachgewiesen, dass dieses Arzneimittel durch Cytochrom P450 CYP3A4 und Aldoketoreduktasen (siehe Abschnitt 5.2) metabolisiert wird und andere wichtige CYP-Isoenzyme nicht hemmt. In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik zeigte die spezifische Hemmung von CYP3A4 durch Ketoconazol keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Exe-

mestan. Wahrscheinlich katalysiert CYP3A4 einen untergeordneten Abbauweg bei der Verstoffwechslung von Exemestan.

In einer Therapiestudie zur Interaktion von Rifampicin, einem potenten CYP3A4-Induktor in einer Dosis von 600 mg täglich und Exemestan 25 mg/Tag wurde die AUC von Exemestan um 54 % und die C_{max} um 41 % reduziert. Da die klinische Relevanz dieser Interaktion bisher nicht untersucht wurde, könnte die Gabe von CYP3A4-induzierenden Substanzen, wie Rifampicin, Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin oder Carbamazepin) oder pflanzlichen Arzneimitteln, die *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) enthalten, die Wirksamkeit von Exemestan Aristo® reduzieren.

Exemestan Aristo® darf nur mit Vorsicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden und ein enges therapeutisches Fenster besitzen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Exemestan Aristo® mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln vor.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Exemestan liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierstudien haben reproduktionstoxikologische Eigenschaften aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Exemestan Aristo® ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Frauen in der Perimenopause/Frauen im gebärfähigen Alter

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 Abschnitt 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 Benommenheit, Somnolenz, Asthenie und Schwindel berichtet. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass, falls dies eintritt, ihre für die Handhabung von Maschinen oder das Fahren eines Kraftfahrzeugs erforderlichen physischen und/ oder mentalen Fähigkeiten beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Exemestan Aristo® wurde in allen klinischen Studien mit der Standarddosis von 25 mg Exemestan/Tag generell gut vertragen; die

aufgetretenen Nebenwirkungen waren gewöhnlich leicht oder mäßig stark. Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse lag bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom unter adjuvanter Therapie mit Exemestan nach adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen bei 7,4 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (22 %), Gelenkschmerzen (18 %) und Erschöpfung (16 %). Die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse lag bei den Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bei 2,8 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen (14 %) und Übelkeit (12 %). Die meisten Nebenwirkungen können mit den normalen pharmakologischen Folgen eines Östrogenentzugs erklärt werden (z. B. Hitzewallungen).

Nebenwirkungen, welche aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden, sind nachstehend, sortiert nach Systemorganklasse und Häufigkeit, aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Sehr häufig: Leukopenie(**)
Häufig: Thrombozytopenie(**)
Nicht bekannt: Lymphozytenzahl erniedrigt(**)

Erkrankungen des Immunsystems
Gelegentlich: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Appetitlosigkeit

Psychiatrische Erkrankungen
Sehr häufig: Depression, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit
Häufig: Karpaltunnel-Syndrom, Parästhesie
Selten: Schläfrigkeit

Gefäßerkrankungen
Sehr häufig: Hitzewallungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Bauchschmerzen, Übelkeit
Häufig: Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Diarrhö

Leber- und Gallenerkrankungen
Sehr häufig: Leberenzyme erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Selten: Hepatitis(***) , cholestatische Hepatitis(***)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr häufig: Verstärktes Schwitzen
Häufig: Hautausschlag, Haarausfall, Urtikaria, Pruritus
Selten: akute generalisierte exanthematische Pustulose(***)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Sehr häufig: Schmerzen der Gelenke und Skelettmuskulatur(*)
Häufig: Osteoporose, Frakturen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr häufig: Erschöpfung
Häufig: Asthenie, periphere Ödeme

- (*) Einschließlich Gelenkschmerzen 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 ist unter Exemestan Aristo ein gelegentlicher Abfall der Lymphozytenwerte beobachtet worden. Davon besonders betroffen waren Patientinnen mit einer bereits bestehenden Lymphopenie. Die durchschnittliche Zahl der Lymphozyten änderte sich jedoch nicht signifikant im Laufe der Zeit und es wurde keine entsprechende Zunahme an Virusinfektionen beobachtet. Derartige Effekte wurden bei Patientinnen, die in Studien mit frühem Mammakarzinom behandelt wurden, nicht beobachtet.
- (***) Häufigkeit berechnet nach der 3/X-Regel.

Die unten stehende Tabelle zeigt die Häufigkeiten von im Voraus definierten Nebenwirkungen und Erkrankungen in der Studie mit frühem Mammakarzinom (Intergroup Exemestane Study, IES), die, unabhängig von einem Kausalzusammenhang, bei Patientinnen während und bis zu 30 Tage nach Beendigung der Studien-Behandlung berichtet wurden. In der IES-Studie lag die Häufigkeit von ischämischen kardialen Ereignissen im Exemestan-Arm bei 4,5 % und im Tamoxifen-Arm bei 4,2 %. Für jedes einzelne kardiovaskuläre Ereignis, einschließlich Hypertonie

(9,9 % versus 8,4 %), Myokardinfarkt (0,6 % versus 0,2 %) oder Herzinsuffizienz (1,1 % versus 0,7 %) wurde kein signifikanter Unterschied beobachtet. In der IES-Studie kam es unter Exemestan häufiger zu einer Hypercholesterinämie als unter Tamoxifen (3,7 % vs. 2,1 %).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Nebenwirkungen und Erkrankungen	Exemestan (N = 2.249)	Tamoxifen (N = 2.279)
Hitzewallungen	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Erschöpfung	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Kopfschmerzen	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Schlaflosigkeit	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Verstärktes Schwitzen	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Gynäkologische Beschwerden	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Benommenheit	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Übelkeit	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Osteoporose	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Vaginalblutungen	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Andere primäre Krebserkrankungen	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Erbrechen	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Sehstörungen	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Thromboembolie	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Osteoporotische Frakturen	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Myokardinfarkt	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Exemestan erhielten gesunde weibliche Probanden Einzeldosen bis zu 800 mg/Tag und Frauen in der Postmenopause mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bis zu 600 mg/Tag. Beide Dosierungen sind gut vertragen worden. Die Einzeldosis von Exemestan, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hätte, ist beim Menschen bisher nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden sind nach peroraler Gabe von Exemestan Todesfälle beim 2000- bis 4000-Fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis, bezogen auf m² Körperoberfläche, aufgetreten. Bei Überdosierung von Exemestan ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Die Behandlung von Überdosierungsercheinungen erfolgt symptomorientiert und schließt unterstützende Maßnahmen, regelmäßige Überwachung der lebenswichtigen Funktionen und eine genaue Beobachtung der Patientin ein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: steroidaler Aromatasehemmer; antineoplastische Substanz
ATC-Code: L02BG06

Wirkmechanismus

Exemestan ist ein irreversibler, steroidaler Aromatasehemmer und gleicht in seiner Struktur dem natürlichen Substrat Androstendion.

Bei Frauen in der Postmenopause erfolgt die Östrogensynthese primär in den peripheren Geweben. Dabei werden Androgene durch das Enzym Aromatase in Östrogene umgewandelt. Der Östrogenzugang durch Aromatasehemmung stellt daher eine wirksame und spezifische Maßnahme zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem Mammakarzinom dar. Die Serumöstrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen werden beginnend mit einer Dosis von 5 mg Exemestan p.o. signifikant unterdrückt, bei täglichen Dosen zwischen 10 und 25 mg wird der Serum-Östrogenspiegel um mehr als 90 % abgesenkt. Die tägliche Gabe von 25 mg führte bei postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom zu einer Reduktion der Gesamtaromataseaktivität um 98 %.

Exemestan hat keinerlei gestagene oder östrogene Wirkung. Die bei hohen Dosen beobachtete leichte androgene Wirkung ist im Wesentlichen auf den 17-Hydroxy-Androstendionmetaboliten zurückzuführen. Als weiteren Hinweis auf die Selektivität der Substanz im Hinblick auf andere, an der Steroidsynthese beteiligte Enzyme zeigte Exemestan, bei täglicher Mehrfachdosierung, keine nachweisbare Wirkung auf die Biosynthese der Nebennierenrindenhormone Cortisol und Aldosteron, vor oder nach ACTH-Challenge gemessen.

Während einer Therapie mit Exemestan ist es folglich auch nicht erforderlich, Glukokortikoide oder Mineralokortikoide zu substituieren. Selbst bei niedrigen Dosen konnte eine nicht dosisabhängige leichte Erhöhung

der Serumspiegel von LH und FSH beobachtet werden: Dieser Effekt ist jedoch für die pharmakologische Gruppe nicht unerwartet, und ist wahrscheinlich das Ergebnis einer auch bei postmenopausalen Frauen von Östrogenen gesteuerten Rückkopplung an das Hypothalamus-Hypophysen-System mit der Folge einer reaktiven Erhöhung von Gonadotropinen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms

In einer doppelblinden, randomisierten Multizenterstudie (IES) erhielten 4.724 postmenopausale Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem oder Östrogenrezeptor-Status-unbekanntem, primärem Mammakarzinom, die unter einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie über 2 bis 3 Jahre ohne Krankheitszeichen waren, randomisiert 2 bis 3 Jahre entweder Exemestan (25 mg/Tag) oder 20 bis 30 mg Tamoxifen/Tag bis zum Abschluss einer insgesamt fünfjährigen Hormonbehandlung.

Nachbeobachtung der IES (52-Monate-Median)

Nach einer medianen Behandlungsdauer von ca. 30 Monaten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 52 Monaten zeigten die Ergebnisse, dass, nach einer 2- bis 3-jährigen adjuvanten Behandlung mit Tamoxifen, die sequenzielle Therapie mit Exemestan mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Vergleich zu der fortgesetzten Tamoxifen-Behandlung verbunden war. Eine Analyse zeigte, dass Exemestan während des untersuchten Studienzeitraums im Vergleich zu Tamoxifen das

Risiko eines Rezidives des Mammakarzinoms um 24 % verringerte (hazard ratio 0,76; p = 0,00015). Der positive Effekt von Exemestan gegenüber Tamoxifen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben war unabhängig vom Nodalstatus oder einer vorausgegangenen Chemotherapie.

Darüber hinaus verringerte Exemestan signifikant das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms (Hazard Ratio: 0,57; p = 0,04158).

In der gesamten Studienpopulation zeichnete sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens im Vergleich mit Tamoxifen (262 Todesfälle) ein Trend zugunsten von Exemestan (222 Todesfälle) ab (hazard ratio 0,85; Log-rank Test: p = 0,07362). Dies entsprach einer 15%igen Verminderung des Sterberisikos zugunsten von Exemestan. Nach einer Adjustierung entsprechend den im Voraus festgelegten prognostischen Faktoren (wie z. B. Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, vorangegangene Chemotherapie, Hormonersatztherapie und die Anwendung von Biphosphaten) wurde mit 23 % eine statistisch signifikante Verminderung des Sterberisikos zugunsten von Exemestan im Vergleich mit Tamoxifen beobachtet (hazard ratio für das Gesamtüberleben 0,77; Wald-chi-square-Test: p = 0,0069).

IES-Nachbeobachtung (52-Monate-Median): Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen Patientinnen (*intention to treat population*) und den Östrogenrezeptor-positiven (ER+) Patientinnen sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

In einer weiteren Analyse der Patientenpopulation mit Östrogenrezeptor-positiven Pa-

Endpunkt	Exemestan	Tamoxifen	Hazard-Ratio	p-Wert*
Population	Ereignisse/N (%)	Ereignisse/N (%)	(95 %-KI)	
Krankheitsfreies Überleben^a				
Alle Pat.	354/2.352 (15,1 %)	453/2.372 (19,1 %)	0,76 (0,67 – 0,88)	0,00015
ER+ Pat.	289/2.033 (14,3 %)	370/2.021 (18,3 %)	0,75 (0,65 – 0,88)	0,00030
Kontralaterales Mammakarzinom				
Alle Pat.	20/2.352 (0,9 %)	35/2.372 (1,5 %)	0,57 (0,33 – 0,99)	0,04158
ER+ Pat.	18/2.023 (0,9 %)	33/2.021 (1,6 %)	0,54 (0,30 – 0,95)	0,03048
Mammakarzinomfreies Überleben^b				
Alle Pat.	289/2.352 (12,3 %)	373/2.021 (15,7 %)	0,76 (0,65 – 0,89)	0,00041
ER+ Pat.	232/2.023 (11,5 %)	305/2.021 (15,1 %)	0,73 (0,62 – 0,87)	0,00038
Fernmetastasenfreies Überleben^c				
Alle Pat.	248/2.352 (10,5 %)	297/2.372 (12,5 %)	0,83 (0,70 – 0,98)	0,02621
ER+ Pat.	194/2.023 (9,6 %)	242/2.021 (12,0 %)	0,78 (0,65 – 0,95)	0,01123
Gesamtüberleben^d				
Alle Pat.	222/2.352 (9,4 %)	262/2.372 (11,0 %)	0,85 (0,71 – 1,02)	0,07362
ER+ Pat.	178/2.023 (8,8 %)	211/2.021 (10,4 %)	0,84 (0,68 – 1,02)	0,07569

* Log-Rang-Test; ER+ Pat. = östrogenrezeptorpositive Patientinnen

^a Krankheitsfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von lokalen Rezidiven oder Fernmetastasen, kontralateralem Brustkrebs oder bis zum Tod unabhängig von der Ursache;

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

^c Fernmetastasenfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder Tod infolge des Mammakarzinoms;

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

tientinnen oder Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptor-Status betrug die hazard ratio für das unadjustierte Gesamtüberleben 0,83 (Log-rank-Test: $p = 0,04250$), was einer klinisch und statistisch signifikanten 17%igen Verminderung des Sterberisikos entspricht.

Die Ergebnisse einer IES-Knochen-Substudie zeigten, dass es bei Frauen, die nach 2 bis 3 Behandlungsjahren mit Tamoxifen mit Exemestan weiterbehandelt wurden, zu einem leichten Verlust an Knochendichte kommt. In der Gesamtstudie war die beobachtete therapiebedingte Frakturhäufigkeit bei den Patientinnen, die Exemestan erhielten, in den 30 Behandlungsmonaten höher als unter Tamoxifen (4,5 % bzw. 3,3 %, $p = 0,038$).

Die Ergebnisse einer IES-Endometrium-Substudie weisen darauf hin, dass bei den mit Exemestan behandelten Patientinnen nach 2 Behandlungsjahren die Dicke des Endometriums um median 33 % abgenommen hat gegenüber keinen sichtbaren Veränderungen bei den mit Tamoxifen behandelten Patientinnen. Nach Behandlungsbeginn mit Exemestan normalisierte (<5 mm) sich in 54 % der Fälle eine zuvor beobachtete Verdickung des Endometriums wieder.

Nachbeobachtung der IES (87-Monate-Median)

Nach einer medianen Behandlungsdauer von ca. 30 Monaten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 87 Monaten zeigten die Ergebnisse, dass nach einer 2- bis 3-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Behandlung die sequenzielle Therapie mit Exemestan mit einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Vergleich mit der fortgesetzten Tamoxifen-Behandlung verbunden war. Die Ergebnisse zeigten, dass Exemestan Aristo 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 Aristo verringerte auch das Risiko von kontralateralem Brustkrebs, obwohl der Effekt in dieser beobachteten Studien-

periode 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 Östrogenrezeptorpositivem oder -unbekanntem Status betrug die nicht adjustierte Hazard Ratio für das Gesamtüberleben 0,86 (Log-rank-Test: $p = 0,04262$), entsprechend einer klinisch und statistisch signifikanten 14%igen Verringerung des Sterberisikos.

Die Ergebnisse einer Knochensubstudie deuten darauf hin, dass nach einer 2- bis 3-jährigen Tamoxifen-Behandlung die nachfolgende 2- bis 3-jährige Therapie mit Exemestan den Knochenschwund während der Behandlung erhöht (mittlere prozentuale Veränderung zur Eingangsuntersuchung der Knochendichte [bone mineral density, BMD] nach 36 Monaten: $-3,37$ [Wirbelsäule], $-2,96$ [gesamte Hüfte] bei Exemestan und $-1,29$ [Wirbelsäule], $-2,02$ [gesamte Hüfte] bei Tamoxifen). Jedoch gab es bei beiden Gruppen bis zum Ende der 24-monatigen Beobachtungsperiode nach Ende der Behandlung minimale Unterschiede in den Änderungen der Knochendichte gegenüber der Eingangsuntersuchung, wobei der Tamoxifen-Arm geringfügig größere finale Verringerungen der Knochendichte an allen Stellen aufwies (mittlere prozentuale Veränderung gegenüber der Eingangsuntersuchung der Knochendichte [BMD] nach 24 Monaten nach Behandlung: $-2,17$ [Wirbelsäule], $-3,06$ [gesamte Hüfte] bei Exemestan und $-3,44$ [Wirbelsäule], $-4,15$ [gesamte Hüfte] bei Tamoxifen).

Die Anzahl der gesamten Frakturen, die während der Behandlung und der Nachbeobachtung berichtet wurden, war in der Exemestan-Gruppe signifikant höher als unter Tamoxifen (169 [7,3 %] versus 122 [5,2 %]; $p = 0,004$), aber es wurde keine Differenz bei der Anzahl an osteoporotisch klassifizierten Frakturen festgestellt.

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung nach „peer review“ zeigte Exemestan, in einer Dosierung von 25 mg/Tag, gegenüber einer Hormontherapie mit Megestrolacetat eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, der Zeit bis zum Eintritt der Progression (TTP) und der Zeit bis zum Versagen der Behandlung (TTF) bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom

nach Progression, nach oder während Tamoxifen-Gabe, entweder als adjuvante Therapie oder Primärbehandlung (First-line-Therapie) des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Exemestan Tabletten wird Exemestan schnell resorbiert. Der Dosis-Anteil, der aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, ist hoch. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt, doch sie ist vermutlich durch einen intensiven First-pass-Effekt limitiert. Ein ähnlicher Effekt bedingte eine absolute Bioverfügbarkeit von 5 % bei Ratten und Hunden. Nach einer Einzeldosis von 25 mg werden maximale Plasmaspiegel von 18 ng/ml nach 2 Stunden erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit um 40 %.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Exemestan, nicht um die orale Bioverfügbarkeit korrigiert, beträgt ca. 20.000 Liter. Die Kinetik ist linear, und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 24 h. Die Plasmaproteinbindung beträgt 90 % und ist konzentrationsunabhängig. Exemestan und seine Metaboliten binden nicht an rote Blutkörperchen. Nach wiederholter Gabe kommt es zu keiner nennenswerten Akkumulation.

Elimination

Am Abbau von Exemestan ist das CYP3A4-Isoenzym beteiligt, welches die Methylgruppe in Position 6 von Exemestan oxidiert, sowie die Aldoketoreduktase, welche die 17-Ketogruppe von Exemestan reduziert. Anschließend werden die Redox-Produkte konjugiert. Die Clearance von Exemestan beträgt ca. 500 l/h, nicht korrigiert um die orale Bioverfügbarkeit. Die Metaboliten sind inaktiv bzw. die Aromatasehemmung ist geringer als durch die Muttersubstanz. Der Anteil, der unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, beträgt 1 %. Innerhalb einer Woche wurden mit dem Urin und der Faeces gleiche Mengen (40 %) von ^{14}C -markiertem Exemestan ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Alter

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der systemischen Exposition von Exemestan und dem Alter der Patientinnen wurde nicht beobachtet.

Niereninsuffizienz

Die systemische Exposition gegenüber Exemestan war bei Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden. Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan wird keine Dosisanpassung für erforderlich gehalten.

Leberinsuffizienz

Die Exposition gegenüber Exemestan war bei Patientinnen mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen 2- bis 3-mal höher als bei gesunden Probanden. Aufgrund des Sicherheitsprofils von Exemestan wird keine Dosisanpassung für erforderlich gehalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen

Die Ergebnisse aus toxikologischen Langzeituntersuchungen an Ratten und Hunden waren generell mit der pharmakologischen Aktivität von Exemestan zu erklären und schlossen Auswirkungen auf die Fortpflanzungs- und akzessorischen Organe ein. Weitere toxikologische Wirkungen (auf Leber, Niere oder Zentralnervensystem) wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als hinreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegend betrachtet werden, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hinweist.

Mutagenität

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

Reproduktionstoxikologie

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

Kanzerogenität

In einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an weiblichen Ratten wurden keine mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden Tumore beobachtet. Bei männlichen Ratten wurde die Studie wegen des Auftretens letaler chronischer Nephropathien in der 92. Woche abgebrochen.

In einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen wurde bei beiden Geschlechtern bei den mittleren und hohen Dosierungen (150 und 450 mg/kg/Tag) eine Häufigkeitszunahme von Lebertumoren festgestellt. Dies wird mit der Induktion von mikrosomalen Leberenzymen erklärt, einer bei Mäusen, aber nicht in klinischen Studien beobachteten Erscheinung. Bei männlichen Mäusen wurde bei der hohen Dosierung (450 mg/kg/Tag) auch eine Zunahme der Häufigkeit von renal-tubulären Adenomen festgestellt. Diese Veränderungen werden als art- und geschlechtsspezifisch eingestuft und traten bei einer Dosis auf, die der 63-fachen therapeutischen Humandosis entspricht. Keine dieser Veränderungen wird als klinisch relevant für mit Exemestan behandelte Patientinnen eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
 Crospovidon Typ B (Ph. Eur.)
 Polysorbat 80
 Mannitol (Ph.Eur.)
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Überzug:

Sucrose
 Sprühgetrocknetes arabisches Gummi
 Talkum
 Titandioxid (E 171)

Opaglos (Schellack, gebleichtes Wachs, Carnaubawachs)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-PVDC/PVC-PVDC-Blisterpackungen mit 10, 15, 20, 30, 90, 100, 105, 120 überzogenen Tabletten.

Unverkäufliches Muster mit 10 überzogenen Tabletten in Aluminium-PVDC/PVC-PVDC-Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73567.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

31.03.2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin