

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aromasin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine überzogene Tablette enthält 25 mg Exemestan

Hilfsstoffe siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Aromasin 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, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Dosierung von Aromasin beträgt 1 Tablette (entsprechend 25 mg Exemestan) und sollte einmal täglich, vorzugsweise nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Behandlung mit Aromasin sollte so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich wird.

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

Kinder

Eine Anwendung bei Kindern wird nicht empfohlen.

4.3. Gegenanzeigen

Aromasin ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, prämenopausalen Frauen, schwangeren oder stillenden Frauen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aromasin darf nicht bei Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus angewendet werden. Daher muß, falls klinisch angezeigt, der postmenopausale Status durch Bestimmung der LH-, FSH- und Östrogen-Werte bestätigt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt. In-vitro wurde nachgewiesen, daß dieses Arzneimittel durch Cytochrom P 450 (CYP)3A4 und Aldoketoreduktasen (siehe 5.2) metabolisiert wird und andere, wichtige CYP-Isoenzyme nicht hemmt. In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik zeigte die spezifische Hemmung von CYP3A4 durch Ketoconazol keine bedeutende Wirkung auf die Pharmakokinetik von Exemestan. Wahrscheinlich katalysiert CYP3A4 einen untergeordneten Abbauweg bei der Verstoffwechselung von Exemestan, eine mögliche Reduzierung der Exemestan-Plasmaspiegel durch bekannte Induktoren von CYP3A4 kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Aromasin 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 Aromasin mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln vor.

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten zu Aromasin während der Schwangerschaft vor. Tierstudien haben reproduktions-toxikologische Eigenschaften aufgezeigt (Siehe Abschnitt 5.3). Aromasin ist daher bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es ist nicht bekannt, ob Exemestan in die Muttermilch übergeht. Aromasin darf nicht an stillende Frauen verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels wurde über Benommenheit, Somnolenz, Asthenie und Schwindel berichtet. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daß, falls dies eintritt, ihre für die Handhabung von Maschinen oder das Fahren eines Kraftfahrzeuges erforderlichen physischen und/oder mentalen Fähigkeiten beeinträchtigt werden können.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Aromasin sind gewöhnlich leichte oder mäßig starke Nebenwirkungen aufgetreten. Die Abbruch-Rate wegen unerwünschter Ereignisse lag bei den mit der Standard-Dosis von 25 mg behandelten Patienten bei 2,8 %. Häufige Nebenwirkungen (> 10 %) waren Hitzewallungen und Übelkeit. Weniger häufige Nebenwirkungen waren Müdigkeit, vermehrtes Schwitzen und Schwindel. Gelegentliche Nebenwirkungen (≥ 2 %) waren Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Hautausschlag, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Depression, Alopezie, periphere Ödeme oder Ödeme in den Beinen, Obstipation und Dyspepsie.

Bei etwa 20 % der Patienten ist unter Aromasin ein gelegentlicher Rückgang der Lymphozyten beobachtet worden. Besonders betroffen davon waren Patienten 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. Gelegentlich wurde auch über Thrombozytopenie und Leukopenie berichtet.

Gelegentlich ist es auch zu einem Anstieg der Leberenzyme und der alkalischen Phosphatase gekommen. In kontrollierten Pivotalstudien waren insbesondere Patienten mit Leber- oder Knochenmetastasen sowie anderen Lebererkrankungen davon betroffen. Inwieweit diese Veränderungen mit Aromasin zusammenhängen oder nicht, kann derzeit nicht beurteilt werden.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Aromasin 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 Aromasin, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hätte, ist beim Menschen bisher nicht bekannt. In tierexperimentellen Studien an Ratten und Hunden sind nach peroraler Gabe von Aromasin Todesfälle beim 2000 – 4000fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis, bezogen auf m² Körperoberfläche, aufgetreten. Bei Überdosierung von Aromasin ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Die Behandlung von Überdosierungserscheinungen erfolgt symptomorientiert und schließt supportive Maßnahmen, regelmäßige Überwachung der lebenswichtigen Funktionen und eine genaue Beobachtung des Patienten ein.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

steroidaler Aromatasehemmer; antineoplastische Substanz

ATC-Code: L02BG06

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

Bei Frauen in der Postmenopause erfolgt die Östrogensynthese primär in den peripheren Geweben. Dabei werden Androgene durch das Enzym Aromatase in Östrogene umgewandelt. Der Östrogenentzug durch Aromatasehemmung stellt daher eine wirksame und spezifische Maßnahme zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem Mammakarzinom dar. Die Serumöstrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen werden beginnend mit einer Dosierung von 5 mg Aromasin p.o. signifikant unterdrückt, bei täglichen Dosierungen zwischen 10 - 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 Gesamtaromataaseaktivität um 98 %.

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung nach „peer review“, zeigte Aromasin, 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.

Exemestan hat keinerlei gestagene oder östrogene Wirkung. Die bei hohen Dosierungen 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 Aromasin, bei täglicher Mehrfachdosierung keine nachweisbare Wirkung auf die Biosynthese der Nebennierenrindenhormone Cortisol und Aldosteron, vor oder nach ACTH-Challenge gemessen.

Während einer Therapie mit Aromasin ist es folglich auch nicht erforderlich, Glukokortikoide oder Mineralokortikoide zu substituieren. Selbst bei niedrigen Dosen konnte eine nicht dosisabhängige leichte Erhöhung der Serumspiegel für 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 Rückkoppelung mit dem hypothalamisch-hypophysären System mit der Folge einer reaktiven Erhöhung von Gonadotropinen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Nach oraler Anwendung von Aromasin 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 l. 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.

Metabolismus und Elimination:

Am Abbau von Exemestan ist das CYP3A4 Isoenzym beteiligt, welches die Methylengruppe 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 Aromataasehemmung 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 ¹⁴C- markiertem Exemestan ausgeschieden.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Alter: Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der systemischen Exposition von Aromasin und dem Alter der Patienten wurde nicht beobachtet.

Niereninsuffizienz:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität: Die akute orale Toxizität von Exemestan ist gering mit einer LD₅₀ von > 2000 mg/kg bei Nagetieren. Hunde vertrugen die Substanz bis zu Dosierungen von 1000 mg/kg gut.

Chronische Toxizität: In toxikologischen Langzeituntersuchungen betrugen die Werte für die MTD (maximal tolerable Dosierung ohne Nebenwirkung) nach einjähriger Behandlung 50 mg/kg/Tag bei Ratten und 30 mg/kg/Tag bei Hunden; dies ergibt eine ca. 3- bis 6fach höhere systemische Exposition im Vergleich zur Exposition im Menschen bei 25 mg/Tag. Bei allen untersuchten Spezies, gleich welchen Geschlechts, gab es Wirkungen auf die Reproduktions- und akzessorischen Organe, die im Zusammenhang mit der pharmakologischen Aktivität von Exemestan stehen. Andere toxikologische Wirkungen (auf Leber, Nieren oder ZNS) waren nur bei extremen Dosen zu beobachten, die deutlich über den beim Menschen verwendeten Maximaldosierungen lagen und daher von geringer Bedeutung für die klinische Anwendung sind.

Mutagenität: Exemestan war nicht genotoxisch in Bakterien (Ames Test), an V79 Zellen des chinesischen Hamsters, an Rattenhepatozyten oder beim Maus-Mikronukleus-Test. Die klastogene Wirkung von Exemestan auf Lymphozyten in vitro ist in zwei Studien unter in vivo Bedingungen nicht beobachtet worden.

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

Kanzerogenität: Aufgrund der beabsichtigten therapeutischen Indikation wurden mit Exemestan keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern: Siliciumdioxid-Hydrat, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium Typ (A), Polysorbat 80.

Tablettenüberzug: Hypromellose, Polyvinylalkohol, Simeticon, Macrogol 6000, Saccharose, leichtes basisches Magnesiumcarbonat, Titandioxid (E 171), Methyl-4-hydroxybenzoat, Alkyl (C₁₄-C₁₈)(palmitat, stearat, tetradecanat), Talkum und Carnaubawachs.

Druckfarbe: Ethanol, Schellack, Eisenoxide (E 172) und Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der im Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30 und 100 überzogenen Tabletten in Blisterpackungen (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC)

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 – 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0

8. Zulassungsnummer

52187.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20.02.2002

10. Stand der Information

Dezember 1999

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb für diese Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.