

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXETU 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eksemestan 25 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol 90.4 mg

Sodyum nişasta glikolat 10.50 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde 'E25' baskılı diğer yüzü düz, beyaz ila beyazımsı renkte, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Postmenopozal hormon reseptörü pozitif (östrojen ve/veya progesteron reseptörü) olan erken evrede meme kanserli hastalarda 2-3 yıl tamoksifen kullanımı sonrasında eksemestana geçilmesi ile toplam hormonal tedavi süresi 5 yıla tamamlanacak süre ile endikedir.

Postmenopozal hormon reseptörü pozitif (östrojen ve/veya progesteron reseptörü) olan ilerlemiş meme kanserli hastaların tedavisinde ve endokrin tedavi sonrası ilerlemiş hastalığı olanlarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkin ve yaşlı hastalar:

Erken evre meme kanseri bulunan postmenopozal dönemdeki kadınlarda EXETU tedavisine 5 yıllık yardımcı endokrin tedavi tamamlanıncaya kadar veya lokal ya da uzak nükse veya diğer memede yeni kanser görülene kadar devam edilmelidir.

İlerlemiş meme kanseri bulunan kişilerde EXETU tedavisine tümörde progresyon görülene kadar devam edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Erken evre ve ilerlemiş meme kanserinde EXETU'nun tavsiye edilen günlük dozu, tercihen yemeklerden sonra günde bir kez 25 mg'lık bir tablettir

Günlük doz zamanında alınmazsa, hatırlandığında derhal alınmalıdır; ancak, bu arada bir sonraki dozun vakti yaklaştıysa, atlanan doz telafi edilmemelidir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 4.4, 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Eksemestan, aktif maddeye veya diğer yardımcı maddelere aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda, premenopozal endokrin durumunda ve gebe ya da emziren kadınlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eksemestan, premenopozal endokrin durumda olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu nedenle, klinik olarak uygun görüldüğünde, LH, FSH ve östradiol seviyelerinin değerlendirilmesi ile postmenopozal durum tespit edilmelidir.

Eksemestan kuvvetli bir östrojen düzeyi düşürücü etkin madde olduğundan, uygulamayı takiben kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ve dalgalanma hızında artış gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Eksemestan ile adjuvan tedavi başlangıcında, osteoporozu olan veya osteoporoz riski olan kadınlar güncel klinik kılavuz ve uygulamalara göre kemik mineral değerlendirmesi referans alınarak tedavi almalıdır. İlerlemiş hastalığı olan kişilerin kemik mineral yoğunluğu duruma bağlı olarak değerlendirilmelidir. Eksemestan ile tedavi edilen hastalar dikkatle izlenmelidir ve gerektiğinde osteoporoz tedavisi başlatılmalıdır.

Erken evre meme kanseri olan kadınlarda şiddetli eksikliğin yüksek prevalansta olması nedeniyle, aromataz inhibitörü tedavisi başlatılmadan önce 25 hidroksi D vitamini düzeyleri rutin şekilde değerlendirilebilir. D vitamini eksikliği olan kadınlar D vitamini takviyesi almalıdır.

Eksemestan, karaciğer ya da böbrek hasarı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

EXETU 90.4 mg mannitol içerir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Resmi ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiştir. *In vitro* bulgular, ilacın sitokrom P450 CYP 3A4 ve aldoketoredüktazlar (Bkz. Bölüm 5.2) tarafından metabolize edildiğini ve temel CYP izoenzimlerinin hiçbirini inhibe etmediğini göstermiştir. Bir klinik farmakokinetik çalışmada, CYP 3A4'ün ketokonazol tarafından spesifik inhibisyonu eksemestanın farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etki göstermemiştir.

Güçlü bir CYP 450 indükleyici olan rifampisin ile yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmasında (günlük 600 mg rifampisin ve tek doz 25 mg eksemestan) eksemestan EAA değeri %54, C_{maks} 'I ise %41 düşmüştür. Bu etkileşimin klinik uygunluğu değerlendirilmediğinden, rifampisin, antikonvülzan (örn: fenitoin ve karbamazepin) ve hypericum perforatum (sarı kantaron) içeren bitkisel preparatlar gibi CYP 3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte kullanımı eksemestanın etkinliğini azaltabilir.

Eksemestan, CYP 3A4 ile metabolize olan ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır ve dar bir terapötik aralığa sahiptir. Eksemestanın diğer antikanser ilaçlarla eş zamanlı kullanımıyla ilgili klinik deneyim yoktur.

Östrojen içeren ilaçlar eksemestanın farmakolojik aktivitesini etkisiz hale getireceğinden, birlikte uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Perimenopozal dönemde olan veya kısa zaman önce postmenopozal döneme giren kadınlar dahil çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, postmenopozal döneme tamamıyla geçene kadar uygun doğum kontrol yönteminin kullanılması düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

Eksemestan gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

EXETU gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelikte eksemestan ile yürütülmüş klinik veri mevcut değildir; gebe kadınlara verilmemelidir çünkü fetusa zarar verebilir.

Premenapozal endokrin durumda olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Eksemestanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İlacın kullanımı ile birlikte uyuşukluk, uyku hali, asteni ve baş dönmesi rapor edilmiştir. Bu gibi şikayetlerin oluşması durumunda, taşıt ve makine kullanımı için gereken fiziksel ve/veya zihinsel yeteneğin bozulabileceği hususunda hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Günlük 25 mg'lık standart doz eksemestan ile yürütülen klinik çalışmalarda, eksemestan genel olarak iyi tolere edilmiştir, görülen advers olaylar çoğunlukla hafif ve orta şiddette olmuştur.

Adjuvan tamoksifen tedavisini takiben eksemestan tedavisi alan erken evre meme kanserli hastalarda advers etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %7.4'tür. En yaygın olarak rapor edilen istenmeyen yan etkiler, sıcak basması (%22), artralji (%18) ve yorgunluk (%16) olmuştur.

İlerlemiş meme kanserli hastalarda advers olaylar nedeniyle ilacı bırakma oranı %2.8'dir. En yaygın olarak rapor edilen yan etkiler, sıcak basması (%14) ve bulantı (%12) olmuştur.

Advers etkilerin çoğunluğu östrojen yoksunluğunun normal farmakolojik sonucu olarak da yorumlanabilir.

Bildirilen advers etkiler, sistem organ sınıfına ve sıklığa göre çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni**

Yaygın: Trombositopeni**

Bilinmiyor: Lenfositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk,
depresyon

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: Karpal tünel sendromu, parastezi

Seyrek: Uyku hali

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın: Kusma, konstipasyon, dispepsi, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış, kan bilirubin değerinde artış, kan alkalın fosfataz değerinde artış

Seyrek: Hepatit†, kolestatik hepatit†

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Terlemede artış

Yaygın: Döküntü, saç dökülmesi, ürtiker, prurit

Seyrek: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz†

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ve kas-iskelet ağrısı*

Yaygın: Osteoporoz, kemik kırılması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Ağrı, yorgunluk

Yaygın: Periferik ödem, asteni

* Artralji ve daha seyrek kol ve bacaklarda ağrı, osteoartrit, sırt ağrısı, artrit, miyalji ve eklemlerde sertleşmeyi içerir.

** İlerlemiş meme kanseri olan hastalarda trombositopeni ve lökopeni seyrek olarak rapor edilmiştir. AROMASİN kullanan ve özellikle daha önceden lenfopenisi olan hastaların yaklaşık %20'sinde ara sıra lenfositlerde azalma gözlemlenmiştir. Fakat bu hastalardaki ortalama lenfosit değeri belirgin olarak değişmez ve viral enfeksiyonlarda ilgili artış gözlenmez. Bu etkiler erken evre meme kanseri çalışmalarındaki hastalarda gözlenmemiştir.

† Sıklık 3/X kuralına göre hesaplanmıştır.

Erken evre meme kanseri çalışmasında , gruplar arası eksemestan çalışma tedavisi esnasında ve sonrasında 30 güne kadar, nedenselliğine bakılmaksızın önceden belirlenmiş advers etkilerin ve hastalıkların görülme sıklığı aşağıdaki tablodadır:

Advers etkiler ve hastalıklar	Eksemestan (N = 2249)	Tamoksifen (N = 2279)
Sıcak basması	491 (%21.8)	457 (%20.1)
Yorgunluk	367 (%16.3)	344 (%15.1)
Baş ağrısı	305 (%13.6)	255 (%11.2)
Uykusuzluk	290 (%12.9)	204 (%9.0)
Terlemede artış	270 (%12.0)	242 (%10.6)
Jinekolojik	235 (%10.5)	340 (%14.9)
Baş dönmesi	224 (%10.0)	200 (%8.8)

Bulantı	200 (%8.9)	208 (%9.1)
Osteoporoz	116 (%5.2)	66 (%2.9)
Vajinal hemoraji	90 (%4.0)	121 (%5.3)
Başka primer kanser	84 (%3.6)	125 (%5.3)
Kusma	50 (%2.2)	54 (%2.4)
Görme bozukluğu	45 (%2.0)	53 (%2.3)
Tromboembolizm	16 (%0.7)	42 (%1.8)
Osteoporotik kemik kırılması	14 (%0.6)	12 (%0.5)
Miyokard enfarktüs	13 (%0.6)	4 (%0.2)

Erken evre meme kanseri çalışmasında, eksemestan ve tamoksifen tedavi grubunda iskemik kardiyak olayların sıklığı sırasıyla %4.5 ve %4.2 olmuştur. Hipertansiyon (%9.9'a karşı %8.4), miyokard enfarktüsü (%0.6'ya karşı %0.2) ve kalp yetmezliği (%1.1'e karşı %0.7) dahil münferit kardiyovasküler olaylarda belirgin fark görülmemiştir.

Erken evre meme kanseri çalışmasında, tamoksifenle karşılaştırıldığında eksemestan daha yüksek hiperkolesterolemi insidansı ile ilişkilendirilmiştir (tamoksifende %2.1'e karşılık eksemestanda %3.7).

Erken evre meme kanseri açısından düşük risk grubunda yer alan postmenopozal kadınların 24 ay süreyle eksemestan (N=73) veya plasebo (N=73) kullandığı farklı bir çift kör, randomize çalışmada, eksemestan plazma HDL-kolesterol seviyesinde %7-9'luk bir azalma ile ilişkilendirilmişken, plaseboda %1'lik bir artış olmuştur. Eksemestan grubunda ayrıca apolipoprotein A1'de %5-6'lık bir azalma olmuşken, plaseboda bu değer %0-2'dir. Analiz edilen diğer lipid parametrelerinde (total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, apolipoprotein-B ve lipoprotein-a) etki, iki tedavi grubunda birbirine benzer olmuştur. Bu sonuçların klinik anlamı belirgin değildir.

Erken evre meme kanseri çalışmasında, eksemestan grubunda tamoksifen grubuna oranla hafifçe daha fazla sıklıkta (%0.7'ya karşı %0.1) mide ülseri gözlenmiştir. Eksemestan grubundaki mide ülserli hastaların çoğu, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlarla eşzamanlı olarak ve/veya geçmişte tedavi görmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Eksemestan ile yürütülen klinik çalışmalarda, sağlıklı kadın gönüllülere 800 mg'a kadar tek doz, ilerlemiş meme kanseri olan postmenopozal dönemdeki kadınlara ise 600 mg'a kadar olan dozlar verildiğinde, bu dozlar iyi tolere edilmiştir. Eksemestanın yaşamı tehdit eden semptomlarla sonuçlanabilen tek dozu bilinmemektedir. Mg/m² esasına göre insanlara tavsiye edilen dozun 2000 ve 4000 katına esit dozların, sırasıyla sıçanlara ve köpeklere, tek doz oral uygulanmasından sonra ölüm görülmüştür. Doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur ve tedavi

semptomatiktir. Yaşam belirtilerinin sık monitorizasyonu ve hastanın yakın takibini içeren genel destekleyici tedavi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Steroidal aromataz inhibitör; anti-neoplastik ajan
ATC Kodu: L02BG06

Eksemestan, yapısal olarak doğal substrat androstenediona benzeyen, geri dönüşümsüz bir steroid aromataz inhibitörüdür. Postmenopozal kadınlarda östrojenler esas olarak, periferik dokularda androjenlerin aromataz enzimi ile östrojenlere dönüştürülmesiyle oluşur. Aromataz inhibisyonu yoluyla östrojenin azaltılması, hormona bağımlı meme kanseri olan postmenopozal dönemdeki kadınlar için etkili ve seçici bir tedavidir. Postmenopozal kadınlarda oral yoldan kullanılan eksemestan, 5 mg dozundan itibaren belirgin olarak serum östrojen seviyelerini düşürmekte ve 10-25 mg doz ile maksimum süpresyon seviyesine (>%90) ulaşmaktadır. Günde 25 mg doz ile tedavi edilen postmenopozal meme kanseri hastalarında, tüm vücut aromatazasyonu % 98 düzeyinde azalır.

Eksemestan herhangi bir östrojenik veya progesteronik aktiviteye sahip değildir. Özellikle yüksek dozlarda, muhtemelen 17-hidro türevine bağlı olarak hafif androjenik aktivite gözlenmiştir. Günlük çok dozlu çalışmalarda, ACTH uyarılması öncesi veya sonrasında yapılan ölçümlerde, eksemestanın kortizol veya aldosteronun adrenal biyosentezi üzerinde farkedilebilir bir etkisi olmamış ve böylece steroidojenik yolda yer alan diğer enzimler de göz önüne alındığında seçiciliğini göstermiştir. Bu nedenle glukokortikoid veya mineralokortikoid replasman tedavisi gerekmemektedir.

Düşük dozlarda dahi serum LH ve FSH seviyelerinde, doza bağımlı olmayan hafif bir artış gözlenmiştir. Bu etki, bu farmakolojik gruptan beklenmekle birlikte, muhtemelen postmenopozal dönemdeki kadınlarda da hipofiz salgısını uyarıcı östrojen seviyelerindeki düşüş nedeniyle, hipofiz seviyesindeki geri bildirim sonucudur.

Günde 25 mg eksemestanın tiroid fonksiyonu [serbest triiodotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH)] üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Erken Evre Meme Kanseri Adjuvan Tedavisi

Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada östrojen reseptörü pozitif veya bilinmeyen primer meme kanseri olan 4724 postmenopozal, 2-3 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi aldıktan sonra hastalıksız olan hastalar, 5 yıllık hormon tedavisini tamamlamak için 3-2 yıl eksemestan (25 mg/gün) ya da tamoksifene (20-30 mg/gün) randomize edilmiştir.

Medyan 52 Ay Hasta Takibi

Medyan 30 aylık tedavi ve 52 aylık takip sonrasında sonuçlar 2-3 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini müteakip eksemestan tedavisinin, tamoksifen tedavisi ile devam edilmesi ile karşılaştırıldığında klinik anlamda ve istatistiksel olarak hastalıksız sağkalımı (DFS, disease-free survival) önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışma dönemi gözlem analizleri eksemestanın tamoksifen ile karşılaştırıldığında meme kanserinin nüksetme riskini %24

oranında azalttığını göstermiştir (nispi risk oranı, (hazard ratio, HR) 0.76, p = 0.00015). Nodal durum ya da önceden yapılan kemoterapiden bağımsız olarak eksemestanın tamoksifene üstün olan faydalı DFS etkisi açıkça ortadadır.

Eksemestan, kontralateral meme kanseri riskini de önemli oranda azaltmış (HR 0.57, p = 0.04158), meme kansersiz sağkalımı (HR 0.76, p=0.00041) ve uzak nüksüz sağkalımı (HR 0.83, p=0.02621) önemli oranda uzatmıştır.

Tüm çalışma grubunda, tamoksifene (262 ölüm) karşı ekmesestan (222 ölüm) lehine ölüm riskinde %15 azalma ile genel sağkalımda artış eğilimi gözlenmiştir. (HR 0.85 [log-rank testi: p=0.07362]). Östrojen reseptörü pozitif veya bilinmeyen gruptaki hastalarda ise, klinik anlamda ve istatistiksel olarak ölüm riskinde %17 anlamlı azalma ile ayarlanmamış genel sağkalım HR'ı 0.83 olmuştur. (log-rak test: p=0.04250)

Tüm çalışma grubunda, önceden belirlenmiş prognostik faktörlere (örn: ER durumu, nodal durum, önceden yapılan kemoterapi, HRT ve bisfosfonatların kullanımı) göre uyarlandığında, tamoksifen ile karşılaştırıldığında ekmesestanın, %23 oranında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ölüm riskini azalttığı gözlemlenmiştir (toplam yaşam süresi genel sağkalım HR 0.77; Wald chi square test: p = 0.0069).

Tüm hastalardaki ve östrojen reseptörü pozitif hastalardaki 52 aylık ana etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Sonlanım noktaları popülasyon	Eksemestan Olay / N (%)	Tamoksifen Olay / N (%)	Güven Aralığı (%95 GA)	p-değeri*
Hastaliksız sağkalım^a				
Tüm hastalar	354 / 2352 (% 15.1)	453 / 2372 (% 19.1)	0.76 (0.67-0.88)	0.00015
ER+ hastalar	289 / 2023 (% 14.3)	370 / 2021 (% 18.3)	0.75 (0.65-0.88)	0.00030
Kontralateral meme kanseri				
Tüm hastalar	20/2352 (%0.9)	35 /2372 (% 1.5)	0.57 (0.33-0.99)	0.04158
ER+ hastalar	18 /2023 (%0.9)	33/2021 (% 1.6)	0.54 (0.30-0.95)	0.03048
Meme kansersiz yaşam süresi^b				
Tüm hastalar	289/2352 (% 12.3)	373 /2372 (% 15.7)	0.76 (0.65-0.89)	0.00041
ER+ hastalar	232 /2023 (% 11.5)	305/2021 (% 15.1)	0.73 (0.62-0.87)	0.00038
Uzakta nüksüz sağkalım^c				
Tüm hastalar	248/2352 (% 10.5)	297 /2372 (% 12.5)	0.83 (0.70-0.98)	0.02621
ER+ hastalar	194 /2023 (% 9.6)	242/2021 (% 12.0)	0.78 (0.65-0.95)	0.01123
Genel sağkalım^d				
Tüm hastalar	222/2352 (% 9.4)	262 /2372 (% 11.0)	0.85 (0.71-1.02)	0.07362
ER+ hastalar	178 /2023	211 /2021	0.84 (0.68-1.02)	0.07569

	(%8.8)	(%10.4)		
--	--------	---------	--	--

* Log-rank testi; ER+ hastalar = östrojen reseptörü pozitif hastalar;

a Lokal ya da uzak nüksün, kontralateral meme kanserinin ya da herhangi bir sebepten ölümün ilk olarak görülmesi anlamındadır.

b Lokal ya da uzak nüksün, kontralateral meme kanserinin ya da meme kanserine bağlı ölümün ilk olarak görülmesi anlamındadır.

c Uzak nüksün ya da meme kanserine bağlı ölümün ilk olarak görülmesi anlamındadır.

d Herhangi bir sebepten ölümün olması anlamındadır.

Bir kemik alt-grup çalışmasında, 2-3 yıl tamoksifen tedavisinden sonra eksemestan kullanan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda orta düzeyde azalma görülmüştür. Çalışmanın tamamında, 30 aylık tedavi periyodunda kırık tedavisi eksemestan kullanan hastalarda tamoksifen kullanan hastalara oranla daha yüksek oranda çıkmıştır (sırası ile %4.5 ve %3.3, p = 0.038).

Bir endometriyal alt-grup çalışmasında, 2 yıllık tedavi sonrasında eksemestan kullanan hastalarda endometriyal kalınlığın ortalama %33 oranında azaldığı görülmüştür; buna karşın tamoksifen kullanan hastalarda dikkate değer bir değişim görülmemiştir. Başlangıcında endometriyal kalınlaşma bildirilen hastaların %54'ünde eksemestan tedavisi ile endometrial kalınlık normale dönmüştür (< 5 mm).

Medyan 87 Ay Hasta Takibi

Medyan 30 aylık tedavi döneminden ve medyan 87 aylık takipten sonra bulgular; 2 ila 3 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisi ardından eksemestan ile ardışık tedavinin, tamoksifen tedavisine devam edilmesine kıyasla hastalısız sağkalımda klinik ve istatistiksel anlamlı iyileşmeyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Analiz, gözlem yapılan çalışma dönemi boyunca eksemestanın tamoksifene kıyasla meme kanserinin yineleme riskini %16 azalttığını göstermiştir (HR 0.84, p=0.002).

Genel olarak hastalısız sağkalım açısından eksemestanın tamoksifene karşı yararlı etkisi, nodal durum veya geçmiş kemoterapiden bağımsız şekilde belirgin olmuştur. Küçük örneklem büyüklüklerine sahip birkaç alt grupta istatistiksel anlam saptanmamıştır. 9'dan fazla pozitif nodül olan veya önceden SMF kemoterapisi uygulanan hastalarda eksemestan lehine bir eğilim ortaya çıkmıştır. Nodal durumu bilinmeyen hastalarda, hem önceki kemoterapi, hem de önceki hormonal tedavinin bilinmeyen / eksik durumu, tamoksifen lehine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir eğilim gözlenmiştir.

Eksemestan ayrıca meme kanseri olmaksızın sağkalımı (HR 0.82, p=0.00263) ve uzun süre rekürensiz sağkalımı (HR 0.85, p=0.02425) anlamlı şekilde uzatmıştır. Eksemestan ayrıca kontralateral meme kanseri riskini azaltmıştır; bununla birlikte, bu etki istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (HR 0.74, p=0.12983). Çalışma popülasyonunun tamamında, HR 0.89 (log sıra testi: p=0.08972) olmak üzere tamoksifene (420 ölüm) kıyasla eksemestan (373 ölüm) için genel sağkalımda iyileşme eğilimi gözlenmiştir ve bu değer, eksemestan yararına ölüm riskinde %11'lik bir azalmayı temsil etmiştir. Bununla birlikte, östrojen reseptörü pozitif veya bilinmeyen durumda olan hasta alt grubu için düzeltilmemiş genel sağkalım hazard oranı 0.86 olmuştur (log sıra testi: p=0.04262): bu değer ölüm riskinde klinik ve istatistiksel açıdan anlamlı %14'lük bir azalmayı temsil etmektedir.

Çalışma popülasyonunun tamamında, önceden belirlenen prognostik faktörler (yani ER durumu, nodal tutulum durumu, geçmiş kemoterapi, HRT (hormon replasman tedavisi) kullanımı ve bifosfonat kullanımı) için düzeltme yapıldığında tamoksifene kıyasla eksemestan

için ölüm riskinde istatistiksel anlamlı %18'lik bir azalma gözlenmiştir (genel sağkalım için hazard oranı 0.82; Wald ki kare testi: p=0.0082).

Yalnızca tamoksifenle tedavi edilen hastalara kıyasla eksemestan uygulanan hastalarda diğer ikinci (meme dışı) primer kanserlerin daha düşük bir insidanda olduğu gözlenmiştir (%7.6'ya karşı %5.6). (Ref: Protokol 96-OEXE-031 için Sinopsis Klinik Çalışma Raporu).

Bir kemik alt çalışmasından elde edilen bulgular; 2 ila 3 yıllık tamoksifen tedavisi ardından 2 ila 3 yıllık eksemestan tedavisinin, tedavi sırasında kemik kaybını arttırdığını göstermektedir (36 ayda BMD (bone mineral density) için başlangıca göre ortalama % değişim: eksemestan için -3.37 [omurga], -2.96 [total kalça] ve tamoksifen için -1.29 [omurga], -2.02 [total kalça]). Ancak takip dönemi sonu itibariyle, tüm bölgelerdeki BMD açısından tamoksifen kolunda son azalmaların biraz daha fazla olmasıyla birlikte, başlangıca göre BMD'deki değişim için tedavi kolları arasında minimum düzeyde fark belirlenmiştir (BMD için başlangıçtan tedavi sonrası 24 aya kadar ortalama % değişim: eksemestan için -2.17 [omurga], -3.06 [total kalça] ve tamoksifen için -3.44 [omurga], -4.15 [total kalça]).

Tedavi sırasında ve sonrasındaki takip süresinde rapor edilen tüm fraktürler eksemestan grubunda tamoksifen grubuna kıyasla (169 [%7.3]'e karşı 122 [%5.2]; p = 0.004) belirgin olarak daha yüksek olmuştur. Fakat osteoporotik olarak rapor edilen fraktürlerin sayısında bir fark not edilmemiştir.

İleri Evre Meme Kanseri Tedavisi

Randomize eşleme yürütülen kontrollü bir klinik çalışmada, tamoksifenin ya adjuvan ya da birinci basamak olarak kullanıldığı, tedavi sırasında veya sonrasında hastalığı ilerlemiş postmenopozal meme kanserli hastalarda, megestrol asetat ile yapılan standart hormonal tedavi ile karşılaştırıldığında, günde 25 mg eksemestan tedavisinin, Sağkalımı, Progresyona Kadar Geçen Süreyi (Time to Progression: TTP), Tedavinin Başarısız Olmasına Kadar Geçen Süreyi (Time to Treatment Failure: TTF) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırdığı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral alımı takiben, eksemestan hızla emilir. Gastrointestinal sistemden absorbe edilen doz oranı yüksektir. İnsanlardaki mutlak biyoyararlanımı bilinmiyorsa da, yaygın bir ilk geçiş etkisiyle birlikte sınırlı düzeyde olması beklenir. Benzer bir etki, sıçan ve köpeklerde %5'lik bir mutlak biyoyararlanımla sonuçlanmıştır. 25 mg'lık tek bir dozu takiben, 18 ng/ml'lık doruk plazma düzeylerine 2 saat sonra ulaşılmıştır. Yiyeceklerle birlikte alınması biyoyararlanımı yaklaşık %40 artırır.

Dağılım:

Eksemestanın dağılım hacmi, oral biyoyararlanım için düzeltilmemiş olarak yaklaşık 20000 L'dir. Kinetiği doğrusaldır ve terminal eliminasyon yarı ömrü 24 saattir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dır ve konsantrasyondan bağımsızdır. Eksemestan ve metabolitleri kırmızı kan hücrelerine bağlanmazlar.

Tekrarlanan dozlardan sonra, eksemestan ile beklenmeyen bir birikim görülmez.

Biyotransformasyon:

Eksemestan, 6. pozisyondaki metilen kısmının CYP 3A4 ile oksidasyonu ve/veya 17-keto grubunun aldoketoreduktazla redüksiyonun ardından konjügasyon ile metabolize olur.

Eliminasyon:

Metabolitleri inaktiftir ya da aromatazı inhibisyonları ana bileşikten daha azdır.

İdrarla değişmeden atılan miktar dozun %0.1 ila %1'idir. Bir hafta içinde idrar ve feçesle eşit miktarlarda (%40) ¹⁴C-işaretli eksemestan elimine edilir.

Eksemestanın klerensi, oral biyoyararlanım için düzeltilmemiş olarak yaklaşık 500 L/saat'tir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Eksemestana sistemik maruz kalma ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek hasarı olan hastalarda ($K_{r_{kl}} < 30$ ml/dak) eksemestana kalınan sistemik maruz kalma, sağlıklı gönüllülere kıyasla 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Eksemestanın güvenilirlik profili göz önüne alındığında, doz ayarlamasına gerek olmadığı görülür.

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede ya da ciddi karaciğer hasarı olan hastalarda eksemestana maruz kalma, sağlıklı gönüllülere kıyasla 2-3 kat daha yüksektir. Eksemestanın güvenilirlik profili göz önüne alındığında, doz ayarlamasına gerek olmadığı görülür.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Toksikolojik çalışmalar

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan tekrarlanan-doz toksisite çalışmalarında, üreme sistemi ve yardımcı organlar üzerindeki etkisi gibi bulgular eksemestanın farmakolojik aktivitesine dayandırılabilir. Diğer toksikolojik etkiler (karaciğer, böbrek ya da merkezi sinir sistemi üzerinde), klinik kullanımla az ilgili olan, maksimum insan maruziyet düzeyini yeterince aşmış olduğu düşünülen maruziyet durumlarında gözlenmiştir.

Mutajenite: Eksemestanın bakterilerde (Ames testi), V79 Çin hamsteri hücrelerinde, sıçan hepatositlerinde veya fare mikronükleus tayininde genotoksik olmadığı görülmüştür. Eksemestanın *in vitro* olarak lenfositlerde klastojenik olmasına rağmen, iki *in vivo* çalışmada klastojenik bulunmamıştır.

Üreme toksikolojisi: Eksemestan, insanlarda 25 mg/gün doz ile elde edilene benzer sistemik yanıt düzeylerinde sıçanlar ve tavşanlarda embriyotoksik bulunmuştur. Teratojenite belirtisine rastlanmamıştır.

Karsinojenite: İki yıllık yapılan bir karsinojenite çalışmasında, dişi sıçanlarda tedaviye bağlı tümör gözlenmemiştir. Erkek sıçanlarda kronik nefropatiye bağlı erken ölüm nedeniyle, çalışma 92. haftada sonlandırılmıştır. Farelerde yapılan iki yıllık bir karsinojenite çalışmasında, orta ve yüksek dozlarla (150 ve 450 mg/kg/gün) her iki cinste de hepatik neoplazm sıklığında artış gözlenmiştir. Farelerde gözlenen ancak klinik çalışmalarda gözlenmeyen bu bulgunun, hepatik mikrozomal enzimlerin indüksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek dozda (450 mg/kg/gün) erkek farelerde renal tübül adenom

sıklığında da artış kaydedilmiştir. Bu değişimin, türe ve cinsiyete özgü olduğu ve insan terapötik dozunda olduğundan 63 kat daha fazla doza maruz kalındığında olduğu düşünülmektedir. Gözlenen bu etkilerin hiçbirinin, hastaların eksemestan ile tedavisinde klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mannitol
Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Hipromelloz E5
Polisorbat 80
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat

Film kaplama (Opadry 03B58900 Beyaz):

Hipromelloz 6 cp (E464)
Makrogol 400/PEG 400
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değil.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz opak PVC/PVDC-Alu blister.
Her kutuda 30 film tablet içeren ambalajlar.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ONKO İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Koşuyolu Cad. No: 34 34718 Kadıköy-İSTANBUL

Tel : 0 216 544 90 00

Faks : 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

2017/668

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ