

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEMMEX 25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Eksemestan 25 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol.....28.5 mg

Sodyum nişasta glikolat.....5.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Beyaz, yuvarlak, bikonveks film 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 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 FEMMEX 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 FEMMEX tedavisine tümörde progresyon görülene kadar devam edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi

Erken evre ve ilerlemiş meme kanserinde FEMMEX'in 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 yaklaşırsa, atlanan doz telafi edilmemelidir.

Rifampisin veya fenitoin gibi kuvvetli CYP 3A4 indükleyiciler ile FEMMEX alan hastalarda, önerilen doz günde bir kez yemeklerden sonra 50mg FEMMEX'dir.

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. Kısım 4.4, 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

Erken evre meme kanseri bulunan postmenopozal dönemdeki kadınlarda eksemestan kullanımında, HDL-kolesteroldeki hafif bir düşüş dışında koagülasyon parametrelerinde ve plazma lipidlerinde değişiklik olmamıştır. Homosistein seviyelerinde ve kemik formasyonu ve kemik resorpsiyon belirteçlerinde belirgin artış gözlenmiştir.

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, kemik mineral yoğunluğunda azalma beklenebilir. Eksemestan ile adjuvan tedavi sırasında, osteoporozu olan veya osteoporoz riski olan kadınlarda, tedavi başlangıcında kemik mineral yoğunlukları ölçülmelidir. Eksemestan ile tedavi edilen hastalar dikkatle izlenmeli ve

gerektiğinde osteoporoz tedavisi başlatılmalıdır.

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

FEMMEX, 10 g'dan daha az mannitol içerdiğinden dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

FEMMEX, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Resmi ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiştir. İn vitro bulgular, ilacın sitokrom P450 (CYP) 3A4 ve aldoketoredüktazlar (Bkz. Farmakokinetik Özellikleri) 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, CYP 3A4 muhtemelen, eksemestanın metabolizmasında minör bir yolağı katalize etmektedir. Bununla beraber, CYP 3A4'ün bilinen indükleyicilerinin, eksemestan plazma seviyelerinde muhtemel bir düşüş oluşturabilecekleri gözardı edilmemelidir. Güçlü bir CYP 3A4 indükleyici olan rifampisin ile yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmasında (günlük 600 mg rifampisin ve tek doz 25 mg eksemestan) eksemestan AUC %54, C_{max} %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: D'dir.

Gebelik dönemi

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

Premenopozal endokrin durumda olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Eksemestanın insan sütüne geçip geçmediğı bilinmemektedir; emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneğı/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görölmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Günlük 25 mg'lık standart doz eksemestan ile yürütölen klinik çalışmalarda, ekmesestan genel olarak iyi tolere edilmiştir, görölen 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 ise %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))
aşağıda listelenmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

Çok yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: Depresyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, karpal tünel sendromu

Yaygın olmayan: Uyku hali

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın: Sıcak basması

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Karın ağrısı, kusma, konstipasyon, dispepsi, diyare

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Terlemede artış

Yaygın: Döküntü, saç dökülmesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Eklem ve kas-iskelet ağrısı (artralji, daha az sıklıkla ekstremitelerde ağrı, osteoartrit, sırt ağrısı, artrit, miyalji ve eklem sertliği dahildir)

Yaygın: Osteoporoz, kemik kırılması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Ağrı, periferik veya bacakta ödem

Yaygın olmayan: Asteni

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

İlerlemiş meme kanseri olan hastalarda trombositopeni ve lökopeni seyrek olarak rapor edilmiştir. Eksemestan kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde, özellikle daha önce lenfopenisi olanlarda, lenfositlerde nadiren bir düşüş görülmüştür.

Ancak bu hastaların ortalama lenfosit değerleri zaman içinde belirgin olarak değişmemiştir ve viral enfeksiyonlarda buna bağlı bir artış gözlenmemiştir. Bu etkiler, erken evre meme

kanserli hastalar ile yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir.

Hepato-bilier bozukluklar

Karaciğer enzimleri, bilirubin ve alkalın fosfataz dahil karaciğer fonksiyon test parametrelerinde yükselme gözlenmiştir

Erken evre meme kanseri çalışmasında (IES), 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)
Vajinaj 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'luk 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'ye karşı %0.1) mide ülseri gözlenmiştir. Eksemestan grubundaki mide ülserli hastaların çoğu, steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlarla eşzamanlı olarak ve/veya geçmişte tedavi görmüştür.

Pazarlama Sonrası Deneyimler

Pazarlama sonrası deneyimlerde nadiren kolestatik hepatit dahil hepatit vakaları gözlemlenmiştir.

Advers reaksiyonlar, büyüklüğü tam olarak bilinemeyen bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, güvenilir bir şekilde sıklıklarını kestirmek veya ilaç kullanımıyla aralarında nedensellik ilişkisi kurmak her zaman mümkün değildir.

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 eşit dozların, sırasıyla sıçanlara ve köpeklere, tek doz oraluygulanmasından 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 supresyon seviyesine (>%90) ulaşmaktadır. Günde 25 mg doz ile tedavi edilen postmenopozal meme kanseri hastalarında, tüm vücut aromatisasyonu %98 düzeyinde azalır.

Eksemestan herhangi bir östrojenik veya progestojenik 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 uyaran östrojen seviyelerindeki düşüş nedeniyle, hipofiz seviyesindeki geri bildirimin sonucudur.

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

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.

Ortalama 35 Ay Hasta Takibi

Ortalama 27 aylık tedavi ve 35 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 %31 oranında azalttığını göstermiştir (nispi risk oranı, (hazard ratio, HR) 0.69, $p = 0.00003$). Nodal durum ya da önceden yapılan kemoterapiden bağımsız olarak eksemestanın tamoksifene üstün olan faydalı DFS etkisi açıkça ortadadır.

Eksemestan kontralateral meme kanseri riskini önemli ölçüde azaltmış (HR 0.32, $p = 0.0034$), meme kansersiz sağkalım (HR 0.65, $p < 0.00001$) ve uzak nüksüz sağkalımı (HR 0.70, $p = 0.00083$) önemli ölçüde uzatmıştır. Bu değerlendirmenin yapıldığı anda, iki grup arasındaki hayatta kalma oranı önemli ölçüde farklı değildi (eksemestan grubunda 116, tamoksifen grubunda 137 ölüm, HR0.86, $p = 0.23$)

Eksemestan tedavisi gören hastalarda, tamoksifen tedavisi görenlere göre ikinci (memede dışındaki) primer kanser insidansı daha düşük olmuştur (%2.2' ye karşı %3.5).

Ortalama 52 Ay Hasta Takibi

Ortalama 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 test: $p=0.07362$]) 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 bisfostonatların 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 ana etkinlik sonuçları aşağıdaki

tabloda özetlenmiştir:

Sonlamanın noktaları Popülasyon	Eksemestan Olay/N (%)	Tamoksifen Olay/N (%)	Nispi risk oranı (HR, Hazard Ratio)(95%CI)	p-değeri*
Hastalıksız 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
Uzaktan 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 (%8.8)	211/2021 (%10.4)	0.84 (0.68-1.02)	0.07569

* Log-rank test; 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 FEMMEX kullanan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda orta düzeyde azalma görülmüştür.

Çalışmanın tamamında, 30 aylık tedavi periyodunda kırık tedavisi FEMMEX 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 FEMMEX kullanan hastalarda endometriyal kalınlığın ortalama %33 oranında azaldığı görülmüştür; buna karşın tamoksifen kullanan hastalarda dikkate değer bir değişim görülmemiştir,

başlangıcında endometrial kalınlaşma bildirilen hastaların %54'ünde FEMMEX tedavisi ile endometrial kafınlık normale dönmüştür (< 5 mm).

İleri Evre Meme Kanseri Tedavisi

Randomize eşleme ile yürütölen 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 görölmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

FEMMEX film tabletin oral alımını 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 biyoyararlılıkla sonuçlanmıştır. 25 mg'lık tek bir dozu takiben, 17 ng/ml'lik doruk plazma düzeylerine 2 saat sonra ulaşlmıştır. 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 görölmez.

Biyotransformasyon

Eksemestan, 6. pozisyonadaki metilen kısmının CYP 3A4 ile oksidasyonu ve/veya 17-keto grubunun aldoketoredüktazla redüksiyonun ardından konjügasyon ile metabolize olur. Eksemestanın klerensi, oral biyoyararlanım için düzeltilmemiş olarak yaklaşık 500 L/saat'tir.

Eliminasyon

Metabolitleri inaktiftir ya da aromatazi 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 eksemestana elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş

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

Böbrek yetmezliği

Ciddi böbrek hasarı olan hastalarda (CL_{cr}<30 ml/dak) eksemestana alınan sistemik maruz kalma, sağlıklı gönüllülere kıyasla 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Eksemestanın güvenlilik 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 güvenlilik profili göz önüne alındığında, doz ayarlamasına gerek olmadığı görülür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Eksemestanın akut oral toksisitesi düşüktür, kemirgenlerde LD⁵⁰ >2000 mg/kg'dır ve köpeklerde bileşenin 1000 mg/kg'a kadar olan dozları tolere edilmiştir.

Kronik toksisite

Tekrarlanan dozlarda yapılan toksisite çalışmalarında, 1 yıllık tedavi sonunda toksik etkinin olmadığı seviye sıçanlarda 50 mg/kg/gün ve köpeklerde 30 mg/kg/gün'dür. Bu çalışmalarda, insanda 25 mg/gün maruziyetinin 3 ila 6 katı sistematik maruziyet elde edilmiştir. Test edilen bütün türlerde ve her iki cinsiyette, üreme sistemi ve eklemlerine ait organlarda eksemestanın farmakolojik aktivitesine bağlı etkiler olmuştur. Diğer toksikolojik etkiler (karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sistemi üzerinde) sadece maksimum insan maruziyet seviyelerinin üstündeki aşırı değerlerde görülmüştür ve klinik olarak bir önemi yoktur.

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 düşünölen maruziyet durumlarında gözlenmiştir.

Mutajenite

Eksemestanın bakterilerde (Ames testi), V79 Çin hamsteri hücrelerinde, sıçan hepatositlerinde veya fare mikronökleus tayininde genotoksik olmadığı görölmüştür. 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 bağı tümör gözlenmemiştir. Erkek sıçanlarda kronik nefropatiye bağı 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 düşünölmektedir. Yüksek dozda (450 mg/kg/gün) erkek farelerde renal tüböl adenom sıklığında da artış kaydedilmiştir. Bu değışimin, türe ve cinsiyete özgü olduğu ve insan terapötik dozunda olduğundan 63 kat daha fazla doza maruz kalındığında oluştuğı düşünölmektedir. Gözlenen bu etkilerin hiçbirinin, hastaların eksemestan ile tedavisinde klinik olarak anlamlı olmadığı düşünölmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selölöz

Mannitol

Hidroksipropilmetilselölöz

Sodyum nişasta glikolat

Krospovidon

Polisorbat 80

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Polivinil alkol

Titanyum dioksit

Polietilen glikol 3350/Makrogol

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir farmasötik geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PVDC– Alüminyum folyo blister

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekpres Cad. 343003 No:1

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel : 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

254/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 22.11.2013

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ