

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AROMASİN® 25 mg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eksemestan 25 mg

Yardımcı maddeler:

Sukroz	30,190 mg
Metil p-hidroksibenzoat	0,003 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet

Yuvarlak, bikonveks, yaklaşık 6 mm çapında gri beyaz – hafif gri, bir yüzü siyah mürekkep ile “7663” baskılı şeker 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 AROMASİN'e 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 AROMASİN 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 AROMASİN tedavisine tümörde progresyon görülene kadar devam edilmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Erken evre ve ilerlemiş meme kanserinde AROMASİN'in tavsiye edilen günlük dozu, tercihen yemeklerden sonra günde bir kez 25 mg'lık bir kaplı 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 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AROMASİN, etkin maddeye veya 6.1 bölümünde bahsi geçen diğer yardımcı maddelere aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda, premenopozal kadınlarda ve gebe ya da emziren kadınlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

AROMASİN, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

AROMASİN kuvvetli bir östrojen düzeyi düşürücü etkin madde olduğundan, uygulamayı takiben kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ve dalgalanma hızında artış gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). AROMASİN ile adjuvan tedavi başlangıcında, osteoporozu olan veya osteoporoz riski olan kadınlar güncel klinik kılavuz ve uygulamalara göre kemik mineral değerlendirmesi referans alınarak tedavi alınmalıdır. İlerlemiş hastalığı olan kişilerin kemik mineral yoğunluğu duruma bağlı olarak değerlendirilmelidir. AROMASİN ile tedavi edilen hastalarda, AROMASİN'e bağlı KMY azalmayı gösteren yeterli veri bulunmamasına rağmen, AROMASİN ile tedavi edilen hastalar dikkatle izlenmeli ve osteoporoz açısından risk altında olan hastalarda tedavi veya profilaksi başlanmalıdır.

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

AROMASİN sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

AROMASİN'in içindeki metil p-hidroksibenzoat alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Resmi ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiştir. *In vitro* bulgular, ilacın sitokrom P450 CYP3A4 ve aldoketoredüktazlar (bkz. Bölüm 5.2) tarafından metabolize edildiğini ve temel CYP izoenzimlerinin hiçbirini inhibe etmediğini göstermiştir. Bir klinik farmakokinetik çalışmada, CYP3A4'ün ketokonazol tarafından spesifik inhibisyonu eksemestanın farmakokinetiği üzerinde belirgin bir etki göstermemiştir.

Güçlü bir CYP450 indükleyici olan rifampisin ile yapılan farmakokinetik etkileşim çalışmasında (günlük 600 mg rifampisin ve tek doz 25 mg eksemestan) eksemestan EAA değeri %54, C_{maks} 'ı ise %41 düşmüştür. Bu etkileşimin klinik uygunluğu değerlendirilmediğinden, rifampisin, antikonvülzan (örn: fenitoin ve karbamazepin) ve *hypericum perforatum* (sarı kantaron) içeren bitkisel preparatlar gibi CYP3A4'ün bilinen indükleyicilerinin birlikte kullanımı AROMASİN'in etkililiğini azaltabilir.

AROMASİN, CYP3A4 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 AROMASİN'in 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 (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

AROMASİN'in gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

AROMASİN gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

Premenopozal endokrin durumda olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

AROMASİN'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Eksemestanın araç ve makine kullanma üzerinde orta derecede etkisi vardır.

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 yeteneğin bozulabileceği hususunda hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Adjuvan tamoksifen tedavisini takiben AROMASİN 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.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni **

Yaygın: Trombositopeni**

Bilinmiyor: Lenfositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Depresyon, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: Karpal tünel sendromu, parestezi

Seyrek: Uyku hali

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, bulantı

Yaygın: Kusma, diyare, konstipasyon, dispepsi

Hepato-biliyer 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: Saç dökülmesi, döküntü, , ürtiker, prurit

Seyrek: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz[†]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ve kas-iskelet ağrısı*

Yaygın: Kemik kırılması, osteoporoz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 çalışması, gruplar arası AROMASİN 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	AROMASİN (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, AROMASİN 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 AROMASİN 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, steroid olmayan antiinflamatuar 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 (TUFAM)'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 eşit 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: Hormon antagonistleri ve ilişkili ajanlar, Aromataz inhibitörleri ATC Kodu: L02BG06

Etki mekanizması

AROMASİN, 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 aromatazasyonu % 98 düzeyinde azalır.

AROMASİN 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 bildirim sonucudur.

Günde 25 mg AROMASİN'in tiroid fonksiyonu [serbest triiyodotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH)] üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 hastalısız olan hastalar, 5 yıllık hormon tedavisini tamamlamak için 3-2 yıl AROMASİN (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 hastalısız 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 AROMASİN (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 AROMASİN'in, %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 (%)	Zarar oranı (%95 ZO)	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 (%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 AROMASİN kullanan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda orta düzeyde azalma görülmüştür. Çalışmanın tamamında, 30 aylık tedavi periyodunda kırık tedavisi AROMASİN 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 AROMASİN 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 AROMASİN tedavisi ile endometriyal 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 hastaliksız 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 hastaliksız sağkalım açısından AROMASİN'in 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. AROMASİN 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. Çalışma popülasyonunun tamamında, önceden belirlenen prognostik faktörler (yani ER durumu, nodal 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 chi square testi: p = 0,0082).

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.

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 AROMASİN 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.

Final 119 ay hasta takibi

Medyan 30 aylık tedavi döneminden ve medyan 119 aylık takipten sonra bulgular; 2 ila 3 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisi ardından eksemestan ile ardışık tedavinin, tamoksifen tedavisine devam edilmesine kıyasla klinik ve istatistiksel olarak belirgin bir şekilde hastaliksız sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir. Analiz, gözlem yapılan çalışma dönemi boyunca eksemestanın tamoksifene kıyasla meme kanserinin yinleme riskini %14 azalttığını göstermiştir (HR 0,86, $p = 0,00393$). Nodal durum ya da önceden yapılan kemoterapiden bağımsız olarak eksemestanın tamoksifene üstün olan faydalı DFS etkisi ortadadır.

Eksemestan ayrıca meme kanseri olmaksızın sağkalımı (HR 0,83, $p < 0,00152$) ve uzak rekürensiz sağkalımı (HR 0,86, $p=0,02213$) anlamlı şekilde uzatmıştır. Eksemestan ayrıca kontralateral meme kanseri riskini azaltmıştır; bununla birlikte, bu etki istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (HR 0,75, $p = 0,10707$).

Tüm çalışma grubunda, tamoksifenle tedavide 510 ölüme (%21,5) kıyasla eksemestanla tedavide 467 ölüm (%19,9) gözlenmiş ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farksaptanmamıştır (HR 0,91, $p=0,15737$, çoklu test için ayarlanmamış). Östrojen reseptörü pozitif veya bilinmeyen gruptaki hastalarda ise, tamoksifen grubuna göre eksemestan grubunda uyarlanmamış genel sağkalım HR'ı 0,89 olmuştur (log-rak test: $p=0,07881$).

Tüm çalışma grubunda, önceden belirlenmiş prognostik faktörlere (örn: ER durumu, nodal durum, önceden yapılan kemoterapi, HRT ve bisfostonatların kullanımı) göre uyarlandığında, tamoksifen ile karşılaştırıldığında eksemestanın, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ölüm riskini %14 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (toplam yaşam süresi genel sağkalım HR 0,86; Wald chi square test: $p = 0,0257$).

Yalnızca tamoksifenle tedavi edilen hastalara kıyasla eksemestan uygulanan hastalarda diğer ikinci (meme dışı) primer kanserlerin daha düşük bir insidanda olduğu gözlenmiştir (%12,4'e karşı %9,9).

Medyan 119 aylık (0-163,94) takip ve medyan 30 aylık (0-40,41) eksemestan tedavi süresi olan ana çalışmada, eksemestan tedavi grubundaki 169 (%7,3) kemik kırığı

raporlamasına kıyasla, tamoksifen tedavi grubunda 122 (%5,2) kemik kırığı raporlanmıştır.

Erken evre meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda IES çalışmasında etkililik çalışması				
	Olay sayısı		Zarar oranı	
	Eksemestan	Tamoksifen	Zarar oranı	p-değeri
Medyan 30 aylık tedavi süresi ve medyan 34,5 aylık takip				
Hastaliksız sağkalım ^a	213	306	0,69 (95% ZO: 0,58-0,82)	0,00003
Meme kanseri olmaksızın sağkalım ^b	171	262	0,65 (95% ZO: 0,54-0,79)	<0,00001
Kontralateral meme kanseri	8	25	0,32 (95% ZO: 0,15-0,72)	0,00340
Uzak rekürensiz sağkalım ^c	142	204	0,70 (95% ZO: 0,56-0,86)	0,00083
Genel sağkalım ^d	116	137	0,86 (95% ZO: 0,67-1,10)	0,22962
Medyan 30 aylık tedavi süresi ve medyan 52 aylık takip				
Hastaliksız sağkalım ^a	354	453	0,77 (95% ZO: 0,67-0,88)	0,00015
Meme kanseri olmaksızın sağkalım ^b	289	373	0,76 (95% ZO: 0,65-0,89)	0,00041
Kontralateral meme kanseri	20	35	0,57 (95% ZO: 0,33-0,99)	0,04158
Uzak rekürensiz sağkalım ^c	248	297	0,83 (95% ZO: 0,70-0,98)	0,02621
Genel sağkalım ^d	222	262	0,85 (95% ZO: 0,71-1,02)	0,07362
Medyan 30 aylık tedavi süresi ve medyan 87 aylık takip				
Hastaliksız sağkalım ^a	552	641	0,84 (95% ZO: 0,75-0,94)	0,002
Meme kanseri olmaksızın sağkalım ^b	434	513	0,82 (95% ZO: 0,72-0,94)	0,00263
Kontralateral meme kanseri	43	58	0,74 (95% ZO: 0,50-1,10)	0,12983
Uzak rekürensiz sağkalım ^c	353	409	0,85 (95% ZO: 0,74-0,98)	0,02425
Genel sağkalım ^d	373	420	0,89 (95% ZO: 0,77-1,02)	0,08972

Medyan 30 aylık tedavi süresi ve medyan 119 aylık takip				
Hastaliksız sağkalım ^a	672	761	0,86 (95% ZO: 0,77-0,95)	0,00393
Meme kanseri olmaksızın sağkalım ^b	517	608	0,83 (95% ZO: 0,74-0,93)	0,00152
Kontralateral meme kanseri	57	75	0,75 (95% ZO: 0,53-1,06)	0,10707
Uzak rekürensiz sağkalım ^c	411	472	0,86 (95% ZO: 0,75-0,98)	0,02213
Genel sağkalım ^d	467	510	0,91 (95% ZO: 0,81-1,04)	0,15737
ZO: Zarar oranı; IES: gruplar arası eksemestan çalışması 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.				

İleri evre meme kanseri tedavisi

Randomize eşleme ile 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:

AROMASİN kaplı tabletlerin 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 biyoyararlanımla sonuçlanmıştır. 25 mg'lık tek bir dozu takiben, 18 ng/ml'lik doruk plazma düzeylerine 2 saat sonra ulaşılmıştır. Yiyeceklerle birlikte alınması biyoyararlanımı yaklaşık %40 artırır.

Dağılım:

AROMASİN'in 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:

AROMASİN, 6. pozisyonundaki metilen kısmının CYP3A4 ile oksidasyonu ve/veya 17-keto grubunun aldoketoredüktazla redüksiyonunun ardından konjügasyon ile metabolize olur. Metabolitleri inaktiftir ya da aromatazi inhibisyonları ana bileşikten daha azdır.

Eliminasyon:

İdrarla değişmeden atılan miktar dozun %0,1 ila %1'dir. 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:

AROMASİN'e sistemik maruz kalma ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek hasarı olan hastalarda ($K_{rkl} < 30$ ml/dak) eksemestana kalınan sistemik maruziyetin, 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

Toksikolojik çalışmalar

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan tekrarlanan-doz toksisite çalışmalarında, üreme sistemi ve yardımcı organlar üzerindeki etkisi gibi bulgular AROMASİN'in 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 cinsten de hepatik neoplazma 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 oluştuğu düşünülmektedir. Gözlenen bu etkilerin hiçbirinin, hastaların eksemestan ile tedavisinde klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Hipromelloz
Polisorbat 80
Krospovidon
Kolloidal silika, hidrat
Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat, Tip A
Magnezyum stearat (Sığır, koyun, keçi kaynaklıdır.)
Simetikon emülsiyonu
Makrogol 6000
Şeker (Sukroz)
Hafif magnezyum karbonat
Titanyum dioksit
Metil p-hidroksibenzoat
Polivinil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak, beyaz, alüminyum-PVDC/PVC-PVDC blister.

30 kaplı tabletli 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy - İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Faks.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

116 / 98

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi tarihi: 20.12.2004
Ruhsat yenileme tarihi: 30.06.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ