

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

Huomautus: Tämä valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseoste on voimassa oleva versio komission päätös hetkellä.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saattavat valmistetiedot ajan tasalle vaaditulla tavalla. Sen vuoksi valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseoste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arimidex ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaineet

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 93 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa logo toisella puolella ja vahvuus toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Arimidex on tarkoitettu:

- Pitkälle edenneen hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat saaneet 2-3 vuotta tamoksifeenia liitännäishoitona.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Arimidexin suositeltu annos aikuisille, myös vanhuksille, on yksi 1 mg:n tabletti kerran päivässä.

Varhaisvaiheen invasiivisen hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishormonihoidon suositeltu kesto postmenopausaalisilla naisilla on viisi vuotta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Arimidexia ei suositella lapsille eikä nuorille, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Arimidexin annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksasairaus. Varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Arimidex otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Arimidexin käyttö on vasta-aiheista:

- raskaana oleville tai imettäville naisille.
- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä anastrotsolille tai jollekin valmisteen apuaineelle, lueteltu kohdassa 6.1.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Arimidex-valmistetta ei tule käyttää premenopausaalisille naisille. Vaihdevuodet tulee määrittää biokemiallisesti (luteinisoivan hormonin [LH], follikkeliä stimuloivan hormonin [FSH], ja/tai estradiolin tasot), jos on epäselvää, onko potilas saavuttanut vaihdevuodet. Tietoa Arimidex-valmisteen käytöstä LHRH-analogien kanssa ei ole.

Arimidexin käyttöä yhdessä tamoksifeenia tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä Arimidexin farmakologinen vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Vaikutus luun mineraalitiheyteen

Arimidex alentaa estrogeenin kiertoa ja voi alentaa luun mineraalitiheyttä, mikä voi aiheuttaa lisääntyneen murtumisriskin (ks. kohta 4.8).

Naisten, joilla on osteoporoosi tai jotka ovat osteoporoosiryhmässä, luun mineraalitiheys tulee tutkia hoidon alkaessa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ennaltaehkäisy tulee aloittaa tarvittaessa ja se tulee tehdä tarkoin valvotusti. Erityishoitojen kuten bisfosfonaattien käyttö voi pysäyttää Arimidexin aiheuttaman luun mineraalitiheyden alenemisen postmenopausaalisilla naisilla, ja niiden käyttöä voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Arimidex-valmistetta ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus voi lisääntyä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2); Arimidex-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Hoidon tulee perustua kunkin potilaan yksilölliseen hyöty-haittasuhteen arvioon .

Munuaisten vajaatoiminta

Arimidex-valmistetta ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus ei lisääntynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min, ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, Arimidex-valmistetta tulee käyttää varoen (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Arimidexin käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille, sillä sen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Arimidex-valmistetta ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojille, joilla on kasvuhormonivajaus. Tehokkuutta tai turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli alentaa estradiolitasoja, Arimidex-valmistetta ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi tytöille, joilla on kasvuhormonivajaus. Pitkän ajan turvallisuustietoja valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

Laktoosiyliherkkyys

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla ilmenevä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -kokeissa on osoitettu, että anastrotsoli estää CYP -entsyymejä 1A2-, 2C8/9- ja 3A4. Antipyriinillä ja varfariinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että anastrotsolin 1 mg:n annos ei estänyt merkittävästi antipyriinin ja R- ja S-varfariinin metaboliaa. Tämä osoittaa, että Arimidex-valmisteen samanaikainen käyttö muiden lääkeaineiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä CYP-entsyymivälitteisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia.

Anastrotsolin metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei ole tunnistettu. Simetidiini, joka on heikko epäspesifinen CYP-entsyymien estäjä, ei vaikuttanut anastrotsolin pitoisuuksiin plasmassa. Voimakkaiden CYP-estäjien vaikutusta ei tunneta.

Kliinisissä tutkimuksissa saatuja tietoja tarkasteltaessa ei havaittu viitteitä muista kliinisesti merkitsevistä yhteisvaikutuksista Arimidexilla hoidetuilla potilailla, jotka saivat myös muita yleisesti määrättyjä lääkkeitä. Bisfosfonaattien käyttöön ei todettu liittyvän kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Arimidexin käyttöä yhdessä tamoksifeenia tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä Arimidexin farmakologinen vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Arimidex-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Eläinkokeissa valmisteen on osoitettu olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3). Arimidex on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tietoa Arimidex-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole. Arimidex on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Arimidexin vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa valmisteen on osoitettu olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Arimidexilla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu Arimidexin käytön yhteydessä. Näiden oireiden aikana on oltava varovainen autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut sekä omaehtoisesti ilmoitetut haittavaikutukset. Ellei muuten ole ilmoitettu, esiintymistiheysluokat on laskettu niiden haittavaikutusten lukumäärästä, jotka raportoitiin suuressa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 9 366 postmenopausaalista naista, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä ja joille oli annettu liittänaishoitoa viiden vuoden ajan (ATAC-tutkimus).

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheysryhmät on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottuma, nivelsärky, niveljäykkyys, niveltulehdus ja voimattomuus.

Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti

| Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti | | |
|--|-------------------|--|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleinen | Anoreksia Hyperkolesterolemia |
| Hermosto | Hyvin yleinen | Päänsärky |
| | Yleinen | Uneliaisuus Rannekanavaoireyhtymä* |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen | Kuumat aallot |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Pahoinvointi |
| | Yleinen | Ripuli Oksentelu |
| Maksa ja sappi | Yleinen | Alkalisen fosfataasin, alaniiniaminotransferaasin ja aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen |
| | Melko harvinainen | Kohonneet gamma-GT- ja bilirubiiniarvot Hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudus | Hyvin yleinen | Ihottuma |
| | Yleinen | Hiusten ohentuminen (alopesia) Allergiset reaktiot |
| | Melko harvinainen | Urtikaria |
| | Harvinainen | Monimuotoinen punavihoittuma Anafylaktoidiset reaktiot Kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien muutama Henocho-Schönleinin purppuratapaus)** |
| | Hyvin harvinainen | Stevens-Johnsonin oireyhtymä Angioedeema |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleinen | Nivelsärky tai nivelten jäykkyys Niveltulehdus Osteoporoosi |
| | Yleinen | Luukipu |
| | Melko harvinainen | Napsusormisuus |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Yleinen | Emättimen kuivuus Emätinverenvuoto*** |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Voimattomuus |

* Rannekanavaoireyhtymää on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu Arimidex-hoitoa saavilla potilailla enemmän kuin tamoksifeenihoitoa saavilla potilailla. Suurin osa näistä tapauksista esiintyi kuitenkin potilailla, joilla oli tunnistettavissa olevia riskitekijöitä tämän sairauden kehittymiselle.

- ** Koska kutaanista vaskuliittia ja Henoch-Schönleinin purppuraa ei havaittu ATAC-tutkimuksessa, näiden tapahtumien esiintymistiheysluokkia voidaan pitää harvinaisina ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %) piste-estimaatin huonoimpaan arvoon perustuen.
- *** Emätinverenvuotoa on raportoitu yleisesti pääosin potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä, ensimmäisten viikkojen aikana sen jälkeen, kun aiemmin käytetty hormonihoito on vaihdettu Arimidex-hoitoon. Jos verenvuoto jatkuu, lisätutkimuksia tulee harkita.

Alla olevassa taulukossa on esitetty ATAC-tutkimuksen aikana ja 14 päivää hoidon päättymisen jälkeen tutkimushoitoa saaneilla potilailla raportoitujen, ennalta määritettyjen haittatapahtumien esiintymistiheys 68 kuukauden mediaaniseurannan jälkeen syysuhteesta riippumatta.

Taulukko 2 ATAC-tutkimuksen ennalta määritetyt haittavaikutukset

| Haittavaikutukset | Arimidex (N = 3 092) | Tamoxifen (N = 3 094) |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| Kuumat aallot | 1 104 (35,7 %) | 1 264 (40,9 %) |
| Nivelsärky/-jäykkyys | 1 100 (35,6 %) | 911 (29,4 %) |
| Mielialahäiriöt | 597 (19,3 %) | 554 (17,9 %) |
| Väsymys/voimattomuus | 575 (18,6 %) | 544 (17,6 %) |
| Pahoinvointi ja oksentelu | 393 (12,7 %) | 384 (12,4 %) |
| Murtumat | 315 (10,2 %) | 209 (6,8 %) |
| Selkärangan, lonkan, ranteen murtumat/Collesin murtuma | 133 (4,3 %) | 91 (2,9 %) |
| Ranteen/Collesin murtumat | 67 (2,2 %) | 50 (1,6 %) |
| Selkärangan murtumat | 43 (1,4 %) | 22 (0,7 %) |
| Lonkan murtumat | 28 (0,9 %) | 26 (0,8 %) |
| Kaihit | 182 (5,9 %) | 213 (6,9 %) |
| Emätinverenvuoto | 167 (5,4 %) | 317 (10,2 %) |
| Iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus | 127 (4,1 %) | 104 (3,4 %) |
| Rasitusrintakipu | 71 (2,3 %) | 51 (1,6 %) |
| Sydäninfarkti | 37 (1,2 %) | 34 (1,1 %) |
| Sepelvaltimotauti | 25 (0,8 %) | 23 (0,7 %) |
| Sydänlihasiskemia | 22 (0,7 %) | 14 (0,5 %) |
| Emätinvuoto | 109 (3,5 %) | 408 (13,2 %) |
| Laskimon tromboembolinen tapahtuma | 87 (2,8 %) | 140 (4,5 %) |
| Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia | 48 (1,6 %) | 74 (2,4 %) |
| Iskeemiset aivoverisuonitapahtumat | 62 (2,0 %) | 88 (2,8 %) |
| Endometriumsyöpä | 4 (0,2 %) | 13 (0,6 %) |

Murtumien esiintymistiheys oli 22 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti Arimidex-ryhmässä ja 15 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta. Murtumien esiintyvyys Arimidex-ryhmässä oli samaa luokkaa kuin samanikäisessä postmenopausaalaisessa populaatiossa yleensä. Osteoporoosin esiintyvyys oli 10,5 % potilailla, joita hoidettiin Arimidexilla, ja 7,3 % potilailla, joita hoidettiin tamoksifeenilla.

Ei ole selvitetty, osoittavatko ATAC-tutkimuksessa Arimidex-hoitoa saaneilla potilailla havaitut murtumat ja osteoporoosi tamoksifeenin suojaavaa vaikutusta tai tiettyä Arimidexin vaikutusta näitä molempia.

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta yliannostuksesta on vain rajallisesti. Eläintutkimuksissa anastrotsolilla todettiin olevan vähäinen akuutti toksisuus. Kliinisiä tutkimuksia, joissa on käytetty erilaisia Arimidex-annoksia, on tehty terveille vapaaehtoisille miehille, joille on kerta-annoksena annettu enintään 60 mg, sekä postmenopausaalille pitkälle edennyt rintasyöpää sairastaville naisille, joille on annettu enintään 10 mg päivittäin. Nämä annokset siedettiin hyvin. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa Arimidexin kerta-annosta ei ole määritetty. Yliannostuksiin ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä, ja hoidon on oltava oireiden mukaista.

Yliannostustapauksien hoidossa tulee ottaa huomioon, että potilas on voinut ottaa useita lääkkeitä. Potilasta voidaan yrittää oksennuttaa, jos hän on virkeä. Dialyysistä voi olla hyötyä, sillä Arimidex sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin. Yleinen tukihoido, mukaan lukien säännöllinen elintoimintojen valvonta ja potilaan huolellinen tarkkailu, on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: entsyymi-inhibiittorit, ATC-koodi: L02B G03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Arimidex on voimakas ja erittäin selektiivinen ei-steroidaalinen aromataasin estäjä. Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu pääosin androsteenidionin muuntuessa estroniksi aromataasientsyymi-kompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuntuu edelleen estradioliksi. Verenkierrassa olevan estradiolipitouisuuden alentamisella on osoitettu olevan edullinen vaikutus naisille, joilla on rintasyöpä. Postmenopausaalisilla naisilla 1 mg:n Arimidex-päiväannoksella oli yli 80%:n vaikutus estradiolin estämiseen erittäin herkällä analysointimenetelmällä mitattuna.

Arimidexillä ei ole progestogeenistä, androgeenistä tai estrogeenistä vaikutusta.

Enintään 10 mg:n Arimidex-päiväannoksilla ei ole vaikutusta kortisolin tai aldosteronin eritykseen mitattuna ennen tavallista ACTH-rasituskoetta tai sen jälkeen. Tämän vuoksi kortikoidilisää ei tarvita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pitkälle edennyt rintasyöpä

Pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoito postmenopausaalisilla naisilla

Kahdessa tutkimusasetelmaltaan samankaltaisessa kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus 1033IL/0030 ja tutkimus 1033IL/0027) arvioitiin Arimidexin tehokkuutta tamoksifeeniin verrattuna hormonireseptoriposiitiivisen tai hormonireseptoristatukseltaantuntemattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa postmenopausaalisilla naisilla. Yhteensä 1 021 potilasta satunnaistettiin saamaan 1 mg Arimidexia kerran päivässä tai 20 mg tamoksifeenia kerran päivässä. Molempien tutkimusten ensisijaisena päätetapahtumana oli aika syövän etenemiseen, syövän objektiivinen hoitovaste sekä turvallisuus.

Ensisijaisten päätetapahtumien osalta tutkimus 1033IL/0030 osoitti, että Arimidexillä oli tilastollisesti merkitsevä etu tamoksifeeniin nähden syövän etenemisajassa (riskisuhde [HR] 1,42, 95% luottamusväli [lv] [1,11, 1,82], mediaaniaika taudin etenemiseen 11,1 kk Arimidex-ryhmässä ja 5,6 kk tamoksifeeniryhmässä, $p = 0,006$). Syövän objektiiviset hoitovasteet olivat samankaltaiset Arimidexillä ja tamoksifeenilla. Tutkimus 1033IL/0027 osoitti, että Arimidexillä ja tamoksifeenilla oli samankaltaiset objektiiviset syövän hoitovasteet ja syövän etenemisajat. Toissijaisten päätetapahtumien tulokset tukivat ensisijaisten tehokkuuden päätetapahtumien tuloksia. Molempien tutkimusten hoitoryhmissä oli liian vähän kuolemantapauksia, jotta olisi voitu tehdä johtopäätöksiä kokonaiseloonjäämistä koskevista eroista.

Pitkälle edenneen rintasyövän toisen linjan hoito postmenopausaalisilla naisilla

Arimidexia tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 0004 ja tutkimus 0005) pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, joilla sairaus oli edennyt joko varhaisvaiheen tai pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon aloitetun tamoksifeenilääkityksen jälkeen. Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko yksi 1 mg:n tai 10 mg:n päiväannos Arimidexia tai 40 mg megestroliasetaattia neljästi päivässä. Aikaa sairauden

etenemiseen ja objektiivisia hoitovasteita pidettiin ensisijaisina tehokkuusmuuttujina. Vakaan sairauden pitkittyminen (yli 24 viikkoa), etenemisen aste sekä eloonjääminen laskettiin myös. Kummassakaan tutkimuksessa ei minkään tehokkuusparametrin suhteen havaittu merkitseviä eroja hoitoaarojen välillä.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän liittämissä hoito hormonireseptoripositiivisilla potilailla

9 366 postmenopausaalissa naisella, joilla oli 5 vuotta hoidettu leikattavissa oleva rintasyöpä (ks. alla), tehdyssä laajassa vaiheen III tutkimuksessa Arimidexin todettiin olevan tilastollisesti tamoksifeenia tehokkaampi taudista vapaan elinajan suhteen. Tätäkin suurempi ero havaittiin taudin etenemisvapaassa elinajassa Arimidexin hyväksi tamoksifeeniin verrattuna ennalta määritetyssä hormonireseptoripositiivisessa populaatiossa.

Taulukko 3 ATAC-päätetapahtumien yhteenveto: 5 vuoden hoitojakson päätösanalyysi

| Tehokkuuden päätetapahtumat | Tapahtumien lukumäärä (esiintymistiheys) | | | |
|---|--|---------------------|---|---------------------|
| | ITT-populaatio | | Hormonireseptoripositiivisen kasvaimen tila | |
| | Arimidex (N=3 125) | Tamoxifen (N=3 116) | Arimidex (N=2 618) | Tamoxifen (N=2 598) |
| Taudista vapaa elinaika^a | 575 (18,4) | 651 (20,9) | 424 (16,2) | 497 (19,1) |
| Riskisuhde | 0,87 | | 0,83 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,78-0,97 | | 0,73-0,94 | |
| p-arvo | 0,0127 | | 0,0049 | |
| Etäpesäkkeetön elinaika^b | 500 (16,0) | 530 (17,0) | 370 (14,1) | 394 (15,2) |
| Riskisuhde | 0,94 | | 0,93 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,83-1,06 | | 0,80-1,07 | |
| p-arvo | 0,2850 | | 0,2838 | |
| Aika uusiutumiseen^c | 402 (12,9) | 498 (16,0) | 282 (10,8) | 370 (14,2) |
| Riskisuhde | 0,79 | | 0,74 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,70-0,90 | | 0,64-0,87 | |
| p-arvo | 0,0005 | | 0,0002 | |
| Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen^d | 324 (10,4) | 375 (12,0) | 226 (8,6) | 265 (10,2) |
| Riskisuhde | 0,86 | | 0,84 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,74-0,99 | | 0,70-1,00 | |
| p-arvo | 0,0427 | | 0,0559 | |
| Toisen rinnan kasvain, primaari | 35 (1,1) | 59 (1,9) | 26 (1,0) | 54 (2,1) |
| Kerroinsuhde | 0,59 | | 0,47 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,39-0,89 | | 0,30-0,76 | |
| p-arvo | 0,0131 | | 0,0018 | |
| Kokonaiseloonjäämisaika^e | 411 (13,2) | 420 (13,5) | 296 (11,3) | 301 (11,6) |
| Riskisuhde | 0,97 | | 0,97 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,85-1,12 | | 0,83-1,14 | |
| p-arvo | 0,7142 | | 0,7339 | |

- a Taudista vapaa elinaika käsittää kaikki uusiutumistapahtumat, ja se tarkoittaa ensimmäistä lokoregionaalista uusiutumista, uutta toisen rinnan syöpää, etäpesäkkeisen taudin uusiutumista tai mistä tahansa syystä johtuvaa kuolemaa.
- b Etäpesäkkeetön elinaika tarkoittaa etäpesäkkeisen taudin ensimmäistä esiintymistä tai mistä tahansa syystä johtuvaa kuolemaa.
- c Aika taudin uusiutumiseen tarkoittaa lokoregionaalisen uusiutumisen ensimmäistä esiintymistä, uutta toisen rinnan syöpää, etäpesäkkeisen taudin uusiutumista tai rintasyövän aiheuttamaa kuolemaa.
- d Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen tarkoittaa etäpesäkkeisen taudin ensimmäistä esiintymistä tai rintasyövän aiheuttamaa kuolemaa.

e Kuolleiden potilaiden lukumäärä (%).

Arimidexin ja tamoksifeenin yhdistelmä ei osoittautunut tehokkaammaksi kuin tamoksifeenihoito yksinään missään potilasryhmässä mukaan lukien hormonireseptoriposiitiiviset potilaat. Tämä tutkimuksen hoitoaara keskeytettiin.

Päivitetyn mediaaniseuranta-ajan ollessa 10 vuotta Arimidex- ja tamoksifeenihoitojen vaikutusten pitkäaikaisvertailu oli johdonmukainen aikaisempien analyysien kanssa.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän liitännäishoito hormonireseptoriposiitiivisilla potilailla, joita on hoidettu tamoksifeenilla.

Vaiheen III tutkimukseen (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) osallistui 2 579 varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joille oli tehty leikkaus joko sädehoidolla tai ilman sädehoitoa sekä ilman kemoterapiaa (ks. alla). Taudista vapaa elinaika oli tilastollisesti parempi potilailla, jotka siirtyivät Arimidexiin kaksi vuotta kestäneen tamoksifeeniliitännäishoidon jälkeen kuin niillä, jotka jatkoivat tamoksifeenihoitoa. Seuranta-ajan mediaani oli 24 kuukautta.

Taulukko 4 ABCSCG 8 -tutkimuksen päätetapahtumien ja tulosten yhteenveto

| Tehokkuuden päätetapahtumat | Tapahtumien lukumäärä (esiintymistiheys) | |
|---|--|------------------------|
| | Arimidex (N=1 297) | Tamoxifen (N=1 282) |
| Taudista vapaa elinaika | 65 (5,0) | 93 (7,3) |
| Riskisuhde | 0,67 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,49-0,92 | |
| p-arvo | 0,014 | |
| Aika mihin tahansa uusiutumiseen | 36 (2,8) | 66 (5,1) |
| Riskisuhde | 0,53 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,35-0,79 | |
| p-arvo | 0,002 | |
| Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen | 22 (1,7) | 41 (3,2) |
| Riskisuhde | 0,52 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,31-0,88 | |
| p-arvo | 0,015 | |
| Uusi toisen rinnan syöpä | 7 (0,5) | 15 (1,2) |
| Kerroinsuhde | 0,46 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,19-1,13 | |
| p-arvo | 0,090 | |
| Kokonaiseloonjäämisaika | 43 (3,3) | 45 (3,5) |
| Riskisuhde | 0,96 | |
| 2-puolinen 95% CI | 0,63-1,46 | |
| p-arvo | 0,840 | |

Näitä tuloksia tukivat kaksi muuta samankaltaista tutkimusta (GABG/ARNO 95 ja ITA), joista toisessa potilaat oli leikattu ja he olivat saaneet solunsalpaajahoitoa, sekä ABCSCG 8:n ja GABG/ARNO 95:n yhdistetty analyysi.

Arimidexin turvallisuusprofiili näissä kolmessa tutkimuksessa oli johdonmukainen varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla määritetyn tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Luun mineraalitiheys (BMD)

Vaiheen III/IV SABRE-tutkimuksessa (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) 234 varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat aloittamassa hoitoa Arimidexin 1 mg:n päiväannoksella, ryhmiteltiin sen mukaan, oliko heidän haurausmurtumariskinsä pieni, kohtalainen vai suuri. Ensisijainen tehokkuusparametri oli DEXA-kuvauksella tehty lannerangan mineraalitiheyden analysointi. Kaikki potilaat saivat D-vitamiinia ja kalsiumia. Pienen riskin ryhmässä potilaat saivat vain Arimidexia (N=42). Kohtalaisen riskin ryhmässä potilaat satunnaistettiin saamaan Arimidexia ja 35 mg:aa risedronaattia kerran viikossa (N=77) tai Arimidexia ja lumelääkettä (N=77). Suuren riskin ryhmässä potilaat saivat Arimidexia ja 35 mg:aa risedronaattia kerran viikossa (N=38). Ensisijainen päätetapahtuma oli lannerangan mineraalitiheyden muutos lähtötasosta 12 kuukauden kohdalla.

12 kuukauden pääanalyysi osoitti, että kohtalaisen tai suuren haurausmurtumariskin potilaiden luun mineraalitiheys ei pienentynyt (DEXA-kuvauksella tehdyn lannerangan mineraalitiheyden analyysin perusteella), kun heitä hoidettiin Arimidexin 1 mg:n päiväannokseen yhdistettynä kerran viikossa otettavalla 35 mg:n risedronaattiannoksella. Tämän lisäksi havaittiin luun mineraalitiheyden pienenemistä pelkästään Arimidexin 1 mg:n päiväannoksella hoidetussa pienen riskin ryhmässä, mutta pieneneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Nämä tulokset olivat samankaltaisia toissijaisessa tehokkuusmuuttujassa eli koko lonkan luun mineraalitiheyden muutoksessa lähtötasosta 12 kuukauden kohdalla.

Tämä tutkimus osoittaa, että bisfosfonaattien käyttöä voidaan harkita mahdollisen luun mineraalitiheyden pienenemisen hoidossa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, joiden on määrä aloittaa Arimidex-hoito.

Pediatriset potilaat

Arimidexia ei ole hyväksytty käytettäväksi lapsille eikä nuorille. Tehokkuutta ei ole osoitettu tutkimuksissa pediatriassa potilaissa (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekoon. Saatavilla ei ole tietoja mahdollisista Arimidex-hoidon pitkäaikaisista vaikutuksista lapsiin ja nuoriin (ks. myös kohta 5.3).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Arimidexin käytöstä yhdessä tai useissa kasvuhormonin vajaatoiminnan, testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin syndrooman vuoksi pienikokoisten pediatrien potilaiden ryhmien tai alaryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2).

Kasvuhormonivajauksesta johtuva lyhytkasvuisuus

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 52 murrosiässä olevaa poikaa (ikä 11-16 vuotta), joiden kasvuhormonivajauksesta hoidettiin 12-36 kuukauden ajan Arimidexin 1 mg:n päiväannoksella tai lumelääkkeellä samanaikaisesti kasvuhormonin kanssa. Vain 14 Arimidexia saanutta tutkimushenkilöä pysyi tutkimuksessa 36 kuukauden ajan.

Kasvuun liittyvissä parametreissa kuten aikuisiän ennustetussa pituudessa, pituudessa, pituuden standardipoikkeamayksikössä (SDS, standard deviation score) ja kasvunopeudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna. Lopullisia pituustietoja ei ollut saatavilla. Vaikka hoidettujen lasten määrä oli liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekemiseen, Arimidex-haarassa todettiin enemmän murtumia ja taipumus pienempään luun mineraalitiheyteen verrattuna lumelääkehaaraan.

Testotoksikoosi

Avoimessa, ei-vertailevassa, monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14 miespuolista potilasta (ikä 2-9 vuotta), joilla oli familiaalinen miehiin rajoittuva enneaikainen puberteetti (testotoksikoosi) ja joita hoidettiin Arimidexin ja bikalutamidin yhdistelmällä. Ensisijainen tavoite oli arvioida tämän yhdistelmän tehokkuutta ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 potilaasta 13 jatkoi yhdistelmähoitoa 12 kuukauden ajan (yksi potilas kadotettiin seurannasta).

Kasvussa ei havaittu merkittävää eroa 12 kuukauden hoidon jälkeen verrattuna kasvuun kuuden kuukauden ajalta ennen tutkimukseen tuloa.

Gynekomastiatutkimukset

Tutkimus 0006 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, monikeskustutkimus, jossa 82 murrosiässä olevaa poikaa (ikä 11-18 vuotta), joilla oli ollut gynekomastia yli 12 kuukauden ajan, hoidettiin Arimidexin 1 mg:n päiväannoksella tai kerran päivässä annettavalla lumelääkkeellä enintään kuuden kuukauden ajan. Huomattavia eroja ei havaittu Arimidex 1 mg:n ja lumelääkeryhmän välillä niiden potilaiden lukumäärässä, joiden rintojen kokonaismassa pieneni vähintään 50% kuuden kuukauden hoitajakson jälkeen.

Tutkimus 0001 oli avoin, usean annoksen farmakokineettinen tutkimus, jossa arvioitiin Arimidexin 1 mg:n päiväannosta 36 murrosikäisellä pojalla, joilla oli ollut gynekomastia alle 12 kuukauden ajan. Toissijaisina tavoitteina oli arvioida valmisteen siedettävyyttä ja turvallisuutta sekä niiden potilaiden osuutta, joilla molempien rintojen gynekomastian yhteen laskettu tilavuus pieneni lähtötasoon verrattuna vähintään 50 % kuuden kuukauden tutkimushoidon jälkeen. Rintojen kokonaistilavuuden havaittiin pienenevän 50 % tai enemmän 56%:lla pojista (20/36) kuuden kuukauden jälkeen.

McCune-Albrightin oireyhtymän tutkimus

Tutkimus 0046 oli kansainvälinen, avoin eksploratiivinen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin Arimidexia 28:lla 2-10-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune-Albrightin oireyhtymä (MAS). Ensisijainen tavoite oli arvioida Arimidexin 1 mg päiväannoksen turvallisuutta ja tehokkuutta MAS-potilailla. Tutkimushoidon tehokkuus perustui sellaisten potilaiden osuuteen, joilla määritetyt emätinverenvuotoa, luuston ikää ja kasvunopeutta koskevat kriteerit täyttyivät. Tilastollisesti merkitsevää emätinverenvuotopäivien esiintymistiheyden muutosta ei havaittu hoidon aikana. Kliinisesti merkitseviä muutoksia ei havaittu Tannerin asteikolla (Tanner staging) keskimääräisessä munasarjojen ja kohdun koossa. Luun ikäänymisen nopeutumisessa ei havaittu hoidon aikana tilastollisesti merkitseviä muutoksia verrattuna lähtötason arvoon. Kasvunopeus (cm/vuosi) väheni merkittävästi ($p < 0,05$) verrattuna ennen hoitoa kuukausien 0-12 aikana sekä verrattuna ennen hoitoa toiseen kuuden kuukauden jaksoon (kuukaudet 7-12).

5.2 Farmakokinetiikka

Anastrotsoli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti kahden tunnin kuluessa annoksen ottamisesta (paasto-olosuhteissa). Ruoka hidastaa hieman imeytymisen nopeutta, mutta ei vaikuta imeytymisen määrään. Imeytymisnopeuden vähäisen hidastumisen ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkitsevää vaikutusta vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa annettaessa Arimidex-tabletteja kerran päivässä. Noin 90-95% anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan seitsemän päivän antamisen jälkeen, ja kertyminen on kolmin- tai nelinkertaista. Näyttöä anastrotsolin farmakokineettisten parametrien aika- ja annosriippuvuudesta ei ole.

Anastrotsolin farmakokinetiikka on riippumaton postmenopausaalisten naisten iästä.

Anastrotsolista vain 40% sitoutuu plasman proteiineihin.

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti. Sen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 40-50 tuntia. Anastrotsoli metaboloituu suurelta osin postmenopausaalisilla naisilla, ja alle 10 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 72 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Anastrotsolin metaboloituu N-dealkylaatioissa, hydroksylaatioissa ja glukuronidaatioissa. Metaboliitit erittyvät pääosin virtsan mukana. Plasman pääasiallinen metaboliitti, triatsoli, ei estä aromataasia.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli stabiili maksakirroosi, oli noin 30 % alhaisempi kuin verrokkiryhmällä (tutkimus 1033IL/0014). Plasman Anastrotsolipitoisuudet olivat maksakirroosia sairastavilla vapaaehtoisilla kuitenkin vastaavan pitoisuusalueen sisällä kuin muissa tutkimuksissa potilailla, joilla ei ollut maksan

vajaatoimintaa. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat sellaisen anastrotsolipitoisuusalueen sisällä, jota havaittiin myös potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa.

Tutkimuksessa 1033IL/0018 suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) ei muuttunut vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min). Tämä on yhdenmukainen sen tiedon kanssa, että anastrotsoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat vastaavalla anastrotsolipitoisuusalueella kuin potilailla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Arimidexin annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

10-17-vuotiailla pojilla, joilla oli murrosiän gynekomastia, anastrotsoli imeytyi nopeasti, jakautui laajalti ja eliminoitui hitaasti. Puoliintumisaika oli noin kaksi päivää. Puhdistuma oli 3-10-vuotiailla tytöillä heikompaa ja altistus voimakkaampaa kuin vanhemmilla pojilla. Anastrotsolin jakaantuminen oli tytöillä laajaa ja eliminoituminen hidasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot, jotka perustuvat farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskeviin tutkimuksiin, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa.

Akuutti toksisuus

Toksisuutta havaittiin eläinkokeissa vain suurilla annoksilla. Akuutin toksisuuden tutkimuksissa suun kautta otetun anastrotsolin LD50 oli jyrsijöillä yli 100 mg/kg/vrk ja vatsaonteloon annetun anastrotsolin yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyssä akuutin toksisuuden tutkimuksessa LD50 oli suun kautta otettuna yli 45 mg/kg/vrk.

Krooninen toksisuus

Haittavaikutuksia havaittiin eläinkokeissa vain suurilla annoksilla. Useissa annostoksisuustutkimuksissa käytettiin rottia ja koiria. **Vaikutuksettomia annostasoja ei määritetty** anastrotsolille toksisuustutkimuksissa, mutta pienillä annoksilla (1 mg/kg/vrk) ja keskisuurilla annoksilla (koiralla 3 mg/kg/vrk, rotalla 5 mg/kg/vrk) havaitut vaikutukset liittyivät joko anastrotsolin farmakologisiin tai sen entsyymiä indusoiviin ominaisuuksiin eikä niihin liittynyt, merkittäviä toksisia tai degeneratiivisia muutoksia.

Mutageenisuus

Geneettiset toksisuustutkimukset osoittavat, että anastrotsoli ei ole mutageeninen eikä klastogeeninen.

Lisääntymistoksisuus

Vieroitettaville rotille annettiin hedelmällisyystutkimuksessa oraalisesti 50 mg/l tai 400 mg/l anastrotsolia juomavedessä 10 viikon ajan. Mitattu keskiarvoinen pitoisuus plasmassa oli 50 mg/l:n annoksella 44,4 (±14,7) ng/ml ja 400 mg/l:n annoksella 165 (±90) ng/ml. Paritteluindeksit heikkenivät molemmissa annosryhmissä, kun taas hedelmällisyyden aleneminen oli ilmeistä vain 400 mg/l:n annoksella. Hedelmällisyyden aleneminen oli tilapäistä, sillä kaikki parittelu- ja fertiliteettiparametrit olivat samankaltaiset kontrolliryhmän arvoihin nähden yhdeksän viikon lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen.

Anastrotsolin oraalinen annostelu naarasrotille lisäsi infertiliteettiä huomattavasti annoksella 1 mg/kg/vrk ja lisäsi preimplantaatiohävikkiä annoksella 0,02 mg/kg/vrk. Nämä vaikutukset ilmenivät

kliinisesti merkittävillä annoksilla. Vaikutusta ihmisiin ei voida sulkea pois. Nämä vaikutukset liittyivät yhdisteen farmakologiaan, ja ne palautuivat täysin viiden viikon aineesta vieroitusjakson jälkeen.

Tiineille rotille ja kaneille suun kautta annettuna anastrotsoli ei aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia 1,0 mg/kg:n (rotat) ja 0,2 mg/kg:n (kanit) päiväannoksiin saakka. Havaitut vaikutukset (istukan suureneminen rotilla ja tiineyden keskeytyminen kaneilla) liittyivät yhdisteen farmakologiaan.

Kun anastrotsolia annettiin rotille 0,02 mg/kg:n päiväannoksina tai sitä suurempina annoksina, syntyneiden poikueiden eloonjääminen vaarantui (17. raskauspäivästä 22. päivään synnytyksen jälkeen). Nämä vaikutukset johtuivat yhdisteen farmakologisista vaikutuksista synnytykseen. Ensimmäisen polven jälkeläisten käyttäytymisessä tai reproduktiivisessa suorituskyvyssä ei havaittu haittavaikutuksia, jotka voitaisiin yhdistää emon anastrotsolihoitoon, .

Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa onkogeneisyystutkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin ja kohdun stromaalisiin polyyppeihin naarailta sekä kilpirauhasadenoomiin koirasrotilla vain suurella annoksella (25 mg/kg/vrk). Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka olivat sata kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät terapeutit annokset, eikä niitä pidetä kliinisesti merkittävinä potilaiden hoidossa anastrotsolilla.

Kaksivuotisessa hiirten onkogeenisessä tutkimuksessa havaittiin hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia lymforetikulaaristen kasvainten esiintymisessä (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailta ja enemmän lymfoomien aiheuttamaa kuolleisuutta). Näitä muutoksia pidetään hiirille spesifisinä aromataasi-inhibition vaikutuksina eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä potilaiden anastrotsolihoitoon kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Hypromelloosi
Makrogoli 300
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Arimidex-valmisteen kesto aika on viisi vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

RASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arimidex ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Anastrotsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

[Täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arimidex ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 1 mg kalvopäällysteinen tabletti
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Anastrotsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Arimidex ja **muut (kauppa)nimet (ks. liite I)** 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]
anastrotsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oirensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Arimidex on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Arimidexia
3. Miten Arimidexia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Arimidexin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ARIMIDEX ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Arimidex sisältää anastrotsoli-nimistä ainetta. Aine kuuluu aromataasineestäjiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Arimidexia käytetään rintasyövän hoitoon vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

Arimidex vaikuttaa vähentämällä kehon tuottaman estrogeenihormonin määrää estämällä aromataasiksi kutsutun luonnollisen entsyymin.

2. ENNEN KUIN OTAT ARIMIDEXIA

Älä ota Arimidexia

- jos olet allerginen (yliherkkä) anastrotsolille tai jollekin Arimidex-valmisteen sisältämälle aineelle (ks. kohta 6: Muuta tietoa).
- jos olet raskaana tai imetät (ks. kohta Raskaus ja imetys).

Älä ota Arimidexia, jos jokin yllä olevista kohdista koskee sinua. Jos olet epävarma, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ennen Arimidexin käyttämistä.

Ole erityisen varovainen Arimidexin suhteen

Keskustele ennen Arimidex-hoitoa lääkärin tai apteekin henkilökunnan kanssa,

- jos sinulla on edelleen kuukautiset etkä ole vielä ohittanut vaihdevuotia.
- jos käytät lääkettä, joka sisältää tamoksifeenia tai estrogeeniä (ks. kohta Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö).jos sinulla joskus ollut luuston vahvuuteen vaikuttava sairaus (osteoporoosi)
- jos sinulla on maksa- tai munuaisongelmia

Jos et ole varma, koskeeko jokin yllä oleva kohta sinua, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan ennen Arimidexin käyttämistä.

Jos joudut sairaalaan, kerro sairaalan henkilökunnalle, että käytät Arimidexia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä ja rohdosvalmisteita. Tämä on tärkeää, sillä Arimidex voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta ja muut lääkkeet voivat muuttaa Arimidexin vaikutusta.

Älä ota Arimidexia, jos otat jo seuraavia lääkevalmisteita:

- Tietyt rintasyövän hoitoon käytetyt lääkkeet (selektiiviset estrogeenireseptorin muuntajat), esimerkiksi tamoksifeenia sisältävät lääkkeet. Nämä lääkkeet voivat haitata Arimidexin normaalia vaikutusta.
- Estrogeenia sisältävät lääkevalmisteet, kuten hormonikorvaushoito (HRT).

Jos tämä koskee sinua, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat seuraavia lääkevalmisteita:

- LHRH-analogiksi kutsuttua lääkettä kuten gonadoreliinia, busereliinia, leuproreliinia ja triptoreliinia. Näitä lääkevalmisteita käytetään rintasyövän, tiettyjen gynekologisten sairauksien (naistentautien) ja hedelmättömyyden hoidossa.

Raskaus ja imetys

Älä ota Arimidexia, jos olet raskaana tai imetät. Lopeta Arimidex-valmisteen käyttö, jos tulet raskaaksi, ja keskustele siitä lääkärin kanssa.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Arimidex ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden ja työvälineiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla voi kuitenkin tilapäisesti esiintyä voimattomuutta tai uneliaisuutta Arimidex-hoidon aikana. Jos sinulla esiintyy näitä oireita, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Tärkeää tietoa Arimidexin sisältämistä aineista

Arimidex sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. MITEN ARIMIDEXIA OTETAAN

Ota Arimidexia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Tavanomainen annos on yksi tabletti kerran päivässä.
- Pyri ottamaan tabletti samaan aikaan joka päivä.
- Niele tabletti kokonaisuena veden kanssa.
- Arimidex voidaan ottaa ennen ruokailua, sen aikana tai sen jälkeen.

Jatka Arimidexin ottamista niin kauan kuin lääkäri määrää. Kyseessä on pitkäaikainen hoito, joka voi kestää useamman vuoden ajan.

Käyttö lapsille

Arimidexia ei tule antaa lapsille eikä nuorille.

Jos otat enemmän Arimidexia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Arimidexia kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Arimidexia

Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos normaalisti.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samanaikaisesti) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Arimidexin oton

Älä lopeta tablettien ottoa, ellei lääkäri määrää toisin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Arimidex voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (esiintyy useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä)

- päänsärky
- kuumat aallot
- pahoinvointi
- ihottuma
- nivelkipu tai nivelten jäykkyys.
- niveltulehdus
- voimattomuus
- luukato (osteoporoosi)

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 ihmisellä sadasta)

- ruokahaluttomuus
- kohonnut tai korkea kolesteroli (tämä ilmenee verikokeesta)
- uneliaisuus
- rannekanavaoireyhtymä (pistely, kipu, kylmyys, voimattomuus kädessä)
- ripuli
- oksentelu
- muutokset maksa-arvoja kuvaavissa verikokeissa
- hiusten ohentuminen (hiustenlähtö)
- allergiset reaktiot (yliherkkyysoireyhtymä) kuten kasvoissa, huulissa tai kielessä esiintyvät reaktiot
- luukipu
- emättimen kuivuus
- emätinverenvuoto (yleensä hoidon ensimmäisten viikkojen aikana – jos verenvuoto jatkuu, ota yhteyttä lääkäriin)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 ihmisellä tuhannesta)

- muutokset maksa-arvoja kuvaavissa verikokeissa (gamma-GT ja bilirubiini)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- nokkosrokko tai nokkosihottuma
- napsusormisuus (tila, jossa sormi tai peukalo lukkiutuu koukistuneeseen asentoon)

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy 1-10 ihmisellä 10 000:sta)

- harvinainen ihotulehdus, johon voi liittyä punaisia läiskä tai rakkuloita
- yliherkkyyden aiheuttama ihottuma (voi olla allerginen tai anafylaktoidinen reaktio)
- Pienten verisuonten tulehdus, joka aiheuttaa punaisia tai sinipunaisia läiskä iholle. Hyvin harvoin voi esiintyä nivel-, maha- ja munuaiskipua (tätä sairautta kutsutaan Henoch-Schönleinin purppuraksi).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy harvemmassa kuin yhdellä ihmisellä 10 000:sta)

- erittäin vakava ihoreaktio, johon liittyy ihon haavaumia ja rakkulointia (tämä sairaus tunnetaan nimellä Stevens-Johnsonin oireyhtymä)
- allergiset reaktiot (yliherkkyysoireyhtymä), joissa kurkku turpoaa, voivat aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia (tämä sairaus tunnetaan nimellä angioedeema)

Jos sinulla esiintyy jotain näistä sivuvaikutuksista, soita välittömästi ambulanssi tai mene lääkäriin. Voit tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

Vaikutukset luustoon

Arimidex alentaa estrogeenihormonin määrää kehossasi. Tämä voi alentaa luuston mineraalitiheyttä. Luut voivat haurastua ja murtua herkemmin. Lääkäri ottaa huomioon nämä riskit vaihdevuodet ohittaneiden naisten luuston terveyttä koskevien hoito-ohjeiden mukaisesti. Keskustele lääkärisi kanssa riskeistä ja hoitovaihtoehtoista.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. ARIMIDEXIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville. Säilytä tabletteja turvallisessa paikassa, poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä. Tabletit voivat vahingoittaa heitä.

Älä käytä Arimidexia rasiassa ja <pakkauksessa> [täytetään kansallisesti] mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä tabletit niiden alkuperäisessä pakkauksessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Arimidex sisältää

- Vaikuttava aine on anastrotsoli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.
- Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 300 ja titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauksen sisältö

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty logo ja toiselle puolelle vahvuus.

Myyntiluvan haltija

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
{tel}
{fax}
{e-mail}

Valmistaja

AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Iso-Britannia.

Erän vapautuspaikat

AstraZeneca UK Ltd

Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Iso-Britannia

AstraZeneca
Parc Industriel Pompelle
Chemin de Vrilly
Box 1050
51689 Reims Cedex
Ranska

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
D-22880 Wedel
Saksa

Brecon Pharmaceuticals Ltd
Forest Road
Hay-on-Wye
Herefordshire
HR3 5EH
Iso-Britannia

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[Täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {myyntiluvan haltija/kansallinen viranomainen} kotisivuilta.