LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUDESTA, ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

Jäsenvaltio	**Myyntiluvan haltija**	**Kauppanimi Nimi**	**Vahvuus**	**Lääkemuoto**	**Antoreitti**
Itävalta	AstraZeneca Őesterreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A -1037 Wien	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat B-1180 Brussel	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Bulgaria	AstraZeneca Pharmaceuticals AB S-15185 Södertälje Sweden	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kypros	AstraZeneca UK LTD Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA UK	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tšekinmaa	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velká Británie	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Viro	AstraZeneca UK Ltd Stanhope Gate 15 London W1K 1LN Ühendkuningriik	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Suomi	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo, Finland	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ranska	AstraZeneca 1 place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Saksa	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Kreikka	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Unkari	AstraZeneca Kft. 2045 Törökbálint Park u 3. Magyarország	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Islanti	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire, United Kingdom	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Irlanti	AstraZeneca UK Limited, 600 Capability Green, Luton, LU1 3LU, UK.	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Italia	AstraZeneca S.p.A. Palazzo Volta - Via F. Sforza 20080 - Basiglio (Milano) Italia	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Latvia	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire, SK 10 2 NA, UK	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Liettua	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK 10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Jäsenvaltio	**Myyntiluvan haltija**	**Kauppanimi Nimi**	**Vahvuus**	**Lääkemuoto**	**Antoreitti**
Luxemburg	NV AstraZeneca SA Rue Egide Van Ophem B-1180 Bruxelles	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Malta	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Alankomaat	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Norja	AstraZeneca AS Hoffsveien 70B, Box 200 Vinderen 0319 Oslo, Norway	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Puola	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Wielka Brytania	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Portugali	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Romania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU UK	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

Jäsenvaltio	**Myyntiluvan haltija**	**Kauppanimi Nimi**	**Vahvuus**	**Lääkemuoto**	**Antoreitti**
Slovakia	AstraZeneca UK Limited Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK 10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Slovenia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN Velika Britanija	Arimidex 1 mg tabletti, kalvo-päällysteinen	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Espanja	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. Parque Norte Edificio Roble C/ Serrano Galvache 56 – 28033 Madrid	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Ruotsi	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU, UK	Arimidex	1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

MUUTOS VALMISTEYHTEENVETOON

ARIMIDEXIN VALMISTEYHTEENVEDON MERKITYKSELLISIIN KOHTIIN TEHTÄVÄT MUUTOKSET

4.2 Annostus ja antotapa

[……]
Lapset

Arimidex-valmisteen käyttöä lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
[……]

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

[……]
Arimidexin käyttöä lapsille ei suositella, koska valmisteen turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole osoitettu (ks. kohta 5.1).

Arimidexia ei tule käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojilla, joilla on kasvuhormonin puutos. Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa tehoa ei pystytty osoittamaan, eikä turvallisuutta todentamaan (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli laskee estradiolipitoisuutta, Arimidexia ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi tytöillä, joilla on kasvuhormonin puutos. Tietoa pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.
[……]

5.1 Farmakodynamiikka

[……]
Lapset

Arimidexia ei ole hyväksytty käytettäväksi lapsilla. Valmisteen tehoa ei ole osoitettu tutkituissa pediatrisissa potilasryhmissä (katso seuraavana olevat tiedot). Hoidettujen lasten lukumäärä on ollut liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekemiseen. Anastrotsolin mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista lapsiin ei ole saatavana tietoa (ks. myös kohta 5.3).

Euroopan lääkevirasto (EMEA) on luopunut velvoitteesta toimittaa Arimidex-valmisteen tulokset yhden tai useamman pediatrisen populaation alaryhmän tutkimuksista, joissa tutkitaan kasvuhormonin puutteen (GHD), testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin oireyhtymän aiheuttamaa lyhytkasvuisuutta.

Kasvuhormonin puutoksen aiheuttama lyhytkasvuisuus
Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin Arimidexin vaikutusta 52:een puberteettivaiheessa olevaan poikaan (ikä 11-16 vuotta), joiden kasvuhormonin puutetta hoidettiin 12-36 kuukauden ajan annoksella 1 mg/vrk Arimidexia tai lumelääkettä yhdessä kasvuhormonin kanssa. Anastrotsolia saaneista tutkimushenkilöistä vain 14 osallistui tutkimukseen 36 kuukauden ajan.

Kolmen vuoden anastrotsolihoidon jälkeen kasvuhormonilääkitystä saaneilla puberteettisilla pojilla todettiin tilastollisesti merkittävää luuston kypsymisen hidastumista. Kasvuun liittyvissä parametreissä, kuten aikuisiän ennustetussa pituudessa, pituudessa, pituus-SDS:ssa ja kasvunopeudessa ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja suhteessa lumelääkkeeseen. Tutkittavien lopullinen pituus ei ollut tiedossa. Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian pieni, jotta valmisteen turvallisuudesta voitaisiin tehdä luotettavia päätelmiä, mutta anastrotsolihaarassa todettiin enemmän murtumia ja luun mineraalitiheyden pienenemistä kuin lumelääkehaarassa.

Testotoksikoosi

Avoimessa, ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14:ää familiaalista pojan ennenaikaista puberteettia (testotoksikoosia) sairastavaa poikaa (ikä 2-9 vuotta), joita hoidettiin Arimidexin ja bikalutamidin yhdistelmähoidolla. Ensisijainen tavoite oli arvioida tämän yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 pojasta 13 jatkoi yhdistelmähoitoa 12 kuukauden ajan (yhtä potilasta ei tavoitettu seurannassa). 12 kuukauden hoitojakson jälkeen kasvunopeudessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, kun sitä verrattiin potilaiden kasvunopeuteen tutkimusta edeltäneiden kuuden kuukauden aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

[……]

Hedelmällisyystutkimuksessa vasta vieroitetuille urosrotille annettiin suun kautta 50 tai 400 mg/l anastrotsolia juomavedessä kymmenen viikon ajan. Mitatut keskimääräiset plasmakonsentraatiot olivat 44,4 (± 14.7) ng/ml ja 165 (± 90) ng/ml. Aine vaikutti haitallisesti paritteluun kummassakin ryhmässä, mutta hedelmällisyyden aleneminen oli ilmeistä vain annoksella 400 mg/l. Hedelmällisyyden aleneminen oli ohimenevää, sillä kaikki parittelu- ja hedelmällisyysparametrit olivat samanlaisia kuin verrokkiryhmässä yhdeksän viikon lääkkeettömän jakson jälkeen.

LIITE III

MYYNTILUVAN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten terveysviranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot.

Hakija sitoutuu seuraavaan:

- Arimidexia koskevan riskinhallintasuunnitelman (tai sen päivityksen) toimittaminen kansallisella tasolla ottaen huomioon uudet pediatriset tiedot ja CHMP:n suositukset.
- Sen varmistaminen, että pakkausseloste sisältää kaikilla kielillä maininnan siitä, että Arimidexia ei saa antaa lapsille.