

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arimidex 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti kooltaan noin 6,1 mm, jonka yhdelle puolella on merkitty ”A” ja toiselle puolelle ”Adx1”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Arimidex on tarkoitettu:

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Arimidex-valmisteen suositeltu annos aikuisille, myös iäkkäille, on yksi 1 mg:n tabletti kerran päivässä.

Varhaisvaiheen invasiivisen hormonireseptoriposiitivisen rintasyövän liitännäishormonihoiton suositeltu kesto postmenopausaalisilla naisilla on viisi vuotta.

##### Erityisryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

Arimidex-valmistetta ei suositella lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Arimidex-valmisteen 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**

Arimidex-valmisteen käyttö on vasta-aiheista:

- raskaana oleville tai imettäville naisille.
- potilaille, joilla tiedetään olevan yliherkkyys anastrotsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet**

### Yleistä

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

Arimidex-valmisteen käyttöä yhdessä tamoksifeenia tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä Arimidex-valmisteen 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 virallisesti 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 Arimidex-valmisteen 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 lisäännä 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

Arimidex-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Arimidex-valmistetta ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojille, joilla on kasvuhormonivajaus. Tehoa 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.

#### Laktoosiylherkkyys

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **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 merkittäviä 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 merkittävistä yhteisvaikutuksista Arimidex-valmisteella hoidetuilla potilailla, jotka saivat myös muita yleisesti määrättyjä lääkkeitä. Bisfosfonaattien käyttöön ei todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Arimidex-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Arimidex on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

#### Imetys

Ei ole olemassa tietoja Arimidex-valmisteen käytöstä imetyksen aikana. Arimidex on vasta-aiheistaimetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

Arimidex-valmisteen vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Arimidex-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu Arimidex-valmisteen 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 liittänohoittoa 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**

<b>Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti</b>		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia Hyperkolesterolemia
	Melko harvinainen	Hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntykö lisäkilpirauhashormonin määrä)
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Uneliaisuus Rannekanavaoireyhtymä* Aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia, makuaistin menetys ja makujen vääristyminen)
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

**Taulukko 1 Haittavaikutukset e linjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti**

<b>Haittavaikutukset e linjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti</b>		
	Harvinainen	Monimuotoinen punavihoittuma Anafylaktoidiset reaktiot Kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien muutama Henoch-Schönleinin purppuratapaus)**
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky tai nivelten jäykkyys Niveltulehdus Osteoporoosi
	Yleinen	Luukipu Myalgia
	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**

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Arimidex (N = 3 092)</b>	<b>Tamoxifen (N = 3 094)</b>
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 %)
Väsytys/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 %)

**Taulukko 2 ATAC-tutkimuksen ennalta määritetyt haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Arimidex (N = 3 092)</b>	<b>Tamoxifen (N = 3 094)</b>
Sydänlihaskemia	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 postmenopausaalisessa populaatiossa yleensä. Osteoporoosin esiintyvyys oli 10,5 % potilailla, joita hoidettiin Arimidex-valmisteella, 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 Arimidex-valmisteen vaikutusta vai näitä molempia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kliinistä kokemusta vahingossa otetusta yliannostuksesta on vain rajallisesti. Eläintutkimuksissa anastrosoolilla 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 postmenopausaalisille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille, joille on annettu enintään 10 mg päivittäin. Nämä annokset siedettiin hyvin. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa Arimidex-valmisteen 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 androsteenedionin muuntuessa estroniksi aromataasientsyymi-kompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuntuu edelleen estradioliksi. Verenkierrossa olevan estradiolipitoisuuden alentamisella on osoitettu olevan edullinen vaikutus naisille, joilla on rintasyöpä. Postmenopausaalisilla naisilla 1 mg:n Arimidex-päiväannos laskee estradiolipitoisuutta yli 80 % erittäin herkällä analysointimenetelmällä mitattuna.

Arimidex-valmisteella 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 Arimidex-valmisteiden tehoa tamoksifeeniin verrattuna hormonireseptoriposiitivisen tai hormonireseptoristatukseltaan tuntemattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa postmenopausaalisilla naisilla. Yhteensä 1 021 potilasta satunnaistettiin saamaan 1 mg Arimidex-valmistetta 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 Arimidex-valmisteella oli tilastollisesti merkitsevä etu tamoksifeeniin nähden ajassa syövän etenemiseen (riskisuhte [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 Arimidex-valmisteella ja tamoksifeenilla. Tutkimus 1033IL/0027 osoitti, että Arimidex-valmisteella ja tamoksifeenilla oli samankaltaiset objektiiviset syövän hoitovasteet ja syövän etenemisajat. Toissijaisten päätetapahtumien tulokset tukivat ensisijaisten tehon 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*

Arimidex-valmistetta 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 Arimidex-valmistetta tai 40 mg megestroliasetaattia neljästi päivässä. Aika sairauden etenemiseen ja objektiiviset hoitovasteet olivat ensisijaisia tehomuuttujia. Lisäksi laskettiin pitkittyneen (yli 24 viikkoa) stabiilin sairauden, sairauden etenemisen ja eloonjäämistien määrää. Kummassakaan tutkimuksessa ei minkään tehoparametrin suhteen havaittu merkitseviä eroja hoitohaarojen välillä.

### Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän liitännäishoito hormonireseptoriposiitivisilla potilailla

9 366 postmenopausaalisella naisella, joilla oli 5 vuotta hoidettu leikattavissa oleva rintasyöpä (ks. alla), tehdyssä laajassa vaiheen III tutkimuksessa Arimidex-valmisteeseen todettiin olevan tilastollisesti tamoksifeenia tehokkaampi taudista vapaan elinajan suhteen. Tätäkin suurempi ero havaittiin taudin

etenemisvapaassa elinajassa Arimidex-valmisteen hyväksi tamoksifeeniin verrattuna ennalta määritetyssä hormonireseptoripositiivisessa populaatiossa.

**Taulukko 3 ATAC-päätetapahtumien yhteenveto: 5 vuoden hoitajakson päätösanalyysi**

Tehon 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)
<b>Taudista vapaa elinaika<sup>a</sup></b>	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	
<b>Etäpesäkkeetön elinaika<sup>b</sup></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	
<b>Aika uusiutumiseen<sup>c</sup></b>	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	
<b>Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen<sup>d</sup></b>	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	
<b>Toisen rinnan kasvain, primaari</b>	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	
<b>Kokonaiselonjäämisaika<sup>e</sup></b>	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 (%).

Arimidex-valmisteen ja tamoksifeenin yhdistelmä ei osoittautunut tehokkaammaksi kuin tamoksifeenihoito yksinään missään potilasryhmässä mukaan lukien hormonireseptoripositiiviset 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 hormonireseptoriposiitivisilla 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 Arimidex-valmisteeseen kaksi vuotta kestäneen tamoksifeeniliitännäishoidon jälkeen kuin niillä, jotka jatkoivat tamoksifeenihoitoa. Seuranta-ajan mediaani oli 24 kuukautta.

**Taulukko 4 ABCSCG 8 -tutkimuksen päätte tapahtumien ja tulosten yhteenveto**

Tehon päätte tapahtumat	Tapahtumien lukumäärä (esiintymistiheys)	
	Arimidex (N=1 297)	Tamoxifen (N=1 282)
<b>Taudista vapaa elinaika</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Riskisuhde	0,67	
2-puolinen 95 % CI	0,49–0,92	
p-arvo	0,014	
<b>Aika mihin tahansa uusiutumiseen</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Riskisuhde	0,53	
2-puolinen 95 % CI	0,35–0,79	
p-arvo	0,002	
<b>Aika etäpesäkkeiseen uusiutumiseen</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Riskisuhde	0,52	
2-puolinen 95 % CI	0,31–0,88	
p-arvo	0,015	
<b>Uusi toisen rinnan syöpä</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Kerroinsuhde	0,46	
2-puolinen 95 % CI	0,19–1,13	
p-arvo	0,090	
<b>Kokonaiselonjäämis aika</b>	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.

Arimidex-valmisteen 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 Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannoksella, ryhmiteltiin sen mukaan, oliko heidän haurausmurtumariskinsä pieni, kohtalainen vai suuri. Ensisijainen tehoperametri oli DEXA-kuvauksella tehty lannerangan mineraalitiheyden analysointi. Kaikki potilaat saivat D-vitamiinia ja kalsiumia. Pienen riskin ryhmässä potilaat saivat vain Arimidex-valmistetta (N=42). Kohtalaisen riskin ryhmässä potilaat satunnaistettiin saamaan Arimidexia ja 35 mg:aa risedronaattia kerran viikossa (N=77) tai Arimidex-valmistetta ja lumelääkettä (N=77). Suuren riskin

ryhmässä potilaat saivat Arimidex-valmistetta 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 Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannokseen yhdistettynä kerran viikossa otettavalla 35 mg:n risedronaattiannoksella. Tämän lisäksi havaittiin luun mineraalitiheyden pienenemistä pelkästään Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannoksella hoidetussa pienen riskin ryhmässä, mutta pieneneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Nämä tulokset olivat samankaltaisia toissijaisessa tehomuuttujassa 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

Arimidex-valmistetta ei ole hyväksytty käytettäväksi lapsille eikä nuorille. Tehoa ei ole osoitettu tutkimuksissa pediatrisissa 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. kohta 5.3).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Arimidex-valmisteen käytöstä kasvuhormonin vajaatoiminnan, testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin syndrooman vuoksi pienikokoisten hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilaisryhmässä (ks. kohta 4.2).

### *Kasvuhormonivajauksesta johtuva lyhytkasvuisuus*

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

Kasvuun liittyvissä parametreissa kuten aikuisiän ennustetussa pituudessa, pituudessa, pituuden standardipoikkeamysikössä (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 Arimidex-valmisteen ja bikalutamidin yhdistelmällä. Ensisijainen tavoite oli arvioida tämän yhdistelmän tehoa 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 Arimidex-valmisteen 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 hoitojakson jälkeen.

Tutkimus 0001 oli avoin, usean annoksen farmakokineettinen tutkimus, jossa arvioitiin Arimidex-valmisteen 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 Arimidex-valmistetta 28:lla 2-10-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune-Albrightin oireyhtymä (MAS). Ensisijainen tavoite oli arvioida Arimidex-valmisteen 1 mg päiväannoksen turvallisuutta ja tehoa MAS-potilailla. Tutkimushoidon teho 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 tai kohdun koossa. Luun ikääntymisen 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**

### Imeytyminen

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.

### Jakautuminen

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

### Eliminaatio

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti. Sen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 40-50 tuntia. Anastrotsoli metaboloituu suurelta osin postmenopausaalisilla naisilla, ja alle 10 % annoksesta erittyvä 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. Arimidex-valmisteen annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Pediatriset potilaat

10-17-vuotiaita 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**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset 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 jyrsiöillä yli 100 mg/kg/vrk ja vatsaonteloon annetun anastrotsolin yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyissä 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 fertiilitteettiparametrit

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Povidoni  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Magnesiumstearaatti  
Hypromelloosi  
Makrogoli 300  
Titaanidioksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

28 ja 98 tablettia kalenteripakkauksessa (PVC/alumiinifolio).

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals  
149 boulevard Bataille de Stalingrad  
69100 Villeurbanne  
Ranska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12097

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.1996  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.12.2013

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Arimidex 1 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg anastrozol.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 93 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter på ca 6,1 mm märkta med "A" på en sida och "Adx1" på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Arimidex är avsett för:

- Behandling av hormonreceptorpositiv framskriden bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Adjuvant behandling av hormonreceptorpositiv tidig invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Adjuvant behandling av hormonreceptorpositiv tidig invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som fått adjuvant tamoxifen i 2 till 3 år.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Rekommenderad dos av Arimidex för vuxna, inklusive äldre, är 1 mg tablett en gång per dag.

Rekommenderad behandlingstid vid adjuvant endokrin behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig invasiv bröstcancer är 5 år.

##### Speciella populationer

##### *Pediatrik population*

Arimidex rekommenderas inte till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Arimidex ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosändring rekommenderas för patienter med lindrig leversjukdom. Försiktighet rekommenderas för patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### Administreringssätt

Arimidex ska tas peroralt.

### **4.3 Kontraindikationer**

Arimidex är kontraindicerat för:

- gravida och ammande kvinnor.
- patienter med känd överkänslighet mot anastrozol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allmänt

Arimidex ska inte användas av premenopausala kvinnor. Menopaus ska definieras biokemiskt (luteiniserande hormon [LH], follikelstimulerande hormon [FSH] och/eller östradiolnivåer) hos patienter där den premenopausala statusen är oklar. Det finns inga data som stödjer användning av Arimidex tillsammans med LHRH-analoger.

Samtidig administrering av tamoxifen eller östrogeninnehållande behandlingar tillsammans med Arimidex ska undvikas, eftersom detta kan minska dess farmakologiska effekt (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### Effekt på bentätheten

Då Arimidex minskar nivåerna av cirkulerande östrogen kan det orsaka en minskad bentäthet och därmed en möjlig ökad risk för frakturer (se avsnitt 4.8).

Kvinnor med osteoporos eller som löper risk att drabbas av osteoporos ska få sin bentäthet formellt bedömd vid behandlingsstarten samt därefter med jämna mellanrum. Behandling eller profylax av osteoporos ska insättas när så är lämpligt och övervakas noga. Användning av speciella behandlingar, t.ex. bisfosfonater kan stoppa fortsatt benmineralförlust orsakad av Arimidex hos postmenopausala kvinnor, och kan övervägas (se avsnitt 4.8).

#### Nedsatt leverfunktion

Arimidex har inte undersökts hos bröstcancerpatienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Exponeringen av anastrozol kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2); administrering av Arimidex till patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.2). Behandlingen ska baseras på en nytta/risk-bedömning för den enskilda patienten.

#### Nedsatt njurfunktion

Arimidex har inte undersökts hos bröstcancerpatienter med gravt nedsatt njurfunktion. Exponeringen av anastrozol ökar inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min, se



avsnitt 5.2). Till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Arimidex ske med försiktighet (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

Arimidex rekommenderas inte till barn och ungdomar, då dess säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

Arimidex ska inte användas till pojkar med brist på tillväxthormon i tillägg till behandling med tillväxthormon. Effekt påvisades inte och säkerhet kunde inte fastställas i den pivotala kliniska studien (se avsnitt 5.1). Eftersom anastrozol reducerar nivåerna av östradiol ska Arimidex inte användas till flickor med brist på tillväxthormon i tillägg till behandling med tillväxthormon. Långtidsdata avseende säkerhet för barn och tonåringar saknas.

#### Överkänslighet mot laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*In vitro*-studier har visat att anastrozol hämmar CYP-enzymerna 1A2, 2C8/9 och 3A4. Kliniska studier med antipyryn och warfarin visade att anastrozol i dosen 1 mg inte gav någon signifikant hämning av metabolismen av antipyryn och R- och S-warfarin. Detta indikerar att samtidig administrering av Arimidex och andra läkemedel sannolikt inte leder till kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner som medieras av CYP-enzymerna.

De enzymer som medierar metabolismen av anastrozol har inte identifierats. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP-enzymerna, påverkade inte plasmakoncentrationerna av anastrozol. Effekten av potenta CYP-hämmare är inte känd.

En granskning av den kliniska prövningens säkerhetsdatabas avslöjade inte några tecken på kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter behandlade med Arimidex som också fick andra vanliga receptbelagda läkemedel. Det förelåg inga kliniskt signifikanta interaktioner med bisfosfonater (se avsnitt 5.1).

Samtidig administrering av tamoxifen eller östrogeninnehållande behandlingar tillsammans med Arimidex ska undvikas, eftersom detta kan minska dess farmakologiska effekt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga data från användning av Arimidex hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Arimidex är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

#### Amning

Det finns inga data från användning av Arimidex under amning. Arimidex är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Effekten av Arimidex på människans fertilitet har inte studerats. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Arimidex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Asteni och sömnhighet har emellertid rapporterats vid användning av Arimidex. Försiktighet bör iaktas vid framförande av fordon eller användande av maskiner under tiden dessa symtom kvarstår.

## 4.8 Biverkningar

Biverkningarna från kliniska prövningar, studier efter marknadsintroduktion eller spontanrapporter anges i följande tabell. Såvida inte annat anges, har frekvenskategorierna beräknats från antalet biverkningar som rapporterats i en stor fas III-studie som genomfördes på 9 366 postmenopausala kvinnor med operabel bröstcancer, vilka fått adjuvant behandling under fem år (ATAC-studien).

Nedanstående biverkningar klassificeras efter frekvens och organsystem. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). De vanligaste rapporterade biverkningarna var huvudvärk, värmevallningar, illamående, hudutslag, artralgi, ledstelhet, artrit och asteni.

**Tabell 1 Biverkningar efter organsystem och frekvens**

<b>Biverkningar efter organsystem och frekvens</b>		
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi Hyperkolesterolemi
	Mindre vanliga	Hyperkalcemi (med eller utan en ökning av parathormon)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Somnolens Karpaltunnelsyndrom* Sinnesrubbingar (inklusive parestesi, förlorat smaksinne och smakförändringar)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré Kräkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas, alaninaminotransferas och aspartataminotransferas
	Mindre vanliga	Förhöjning av gamma-GT och bilirubin Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Håravfall (alopeci) Allergiska reaktioner
	Mindre vanliga	Urtikaria

**Tabell 1 Biverkningar efter organsystem och frekvens**

<b>Biverkningar efter organsystem och frekvens</b>		
	Sällsynta	Erythema multiforme Anafylaktisk reaktion Kutan vaskulit (inklusive vissa rapporter om Henoch-Schönleins purpura)**
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk/ledstelhet Artrit Osteoporos
	Vanliga	Smärta i skelettbenen Myalgi
	Mindre vanliga	Triggerfinger
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal torrhet Vaginal blödning***
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni

\* Ett större antal fall av karpaltunnelsyndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med Arimidex i kliniska prövningar än hos dem som behandlats med tamoxifen. Majoriteten av dessa fall inträffade dock hos patienter med identifierbara riskfaktorer för utveckling av tillståndet.

\*\* Då kutan vaskulit och Henoch-Schönleins purpura inte observerades i ATAC kan frekvenskategorin för dessa biverkningar anses vara "sällsynta" ( $\geq 0,01$  % och  $< 0,1$  %) baserat på sämsta värdet för punktuppskattningen.

\*\*\* Vaginal blödning har rapporterats som en vanlig biverkning, huvudsakligen hos patienter med framskriden bröstcancer under de första veckorna efter byte från befintlig hormonbehandling till behandling med Arimidex. Om blödningarna kvarstår ska ytterligare utredning övervägas.

I nedanstående tabell presenteras frekvensen av förspecificerade biverkningar i ATAC-studien efter en medianuppföljningstid på 68 månader, oavsett kausalitet, vilka rapporterats hos patienter som fått studiebehandlingen och upp till 14 dagar efter att studiebehandlingen avslutats.

**Tabell 2 Förspecificerade biverkningar i ATAC-studien**

<b>Biverkningar</b>	<b>Arimidex (N = 3 092)</b>	<b>Tamoxifen (N = 3 094)</b>
Värmevallningar	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Ledsmärta/ledstelhet	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Humörrubbningar	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Trötthet/asteni	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Illamående och kräkningar	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Frakturer	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Frakturer i ryggrad, höft eller handled/Colles	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Handleds-/Colles-frakturer	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Ryggradsfrakturer	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Höftfrakturer	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakter	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Vaginal blödning	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Ischemisk kardiovaskulär sjukdom	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Myokardinfarkt	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Kranskärslsjukdom	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Myokardiell ischemi	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)

**Tabell 2 Förspecificerade biverkningar i ATAC-studien**

Biverkningar	Arimidex (N = 3 092)	Tamoxifen (N = 3 094)
Vaginala flytningar	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Någon venös tromboembolisk händelse	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Djup venös tromboembolisk händelse, inklusive lungemboli	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischemiska cerebrovasculära händelser	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometrie-cancer	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Frakturfrekvensen 22 per 1 000 patientår och 15 per 1 000 patientår observerades för Arimidex-respektive tamoxifengrupperna efter en medianuppföljningstid på 68 månader. Den observerade frakturfrekvensen för Arimidex är i linje med vad som rapporterats för åldersmatchade postmenopausala populationer. Incidensen av osteoporos var 10,5 % hos patienter som behandlades med Arimidex och 7,3 % hos patienter som behandlades med tamoxifen.

Det har inte fastställts om antalet frakturer och osteoporos som sågs i ATAC hos patienter som behandlades med Arimidex återspeglar en skyddande effekt av tamoxifen, en specifik effekt av Arimidex eller båda delarna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Begränsad klinisk erfarenhet av oavsiktlig överdosering föreligger. I djurstudier har anastrozol uppvisat låg akut toxicitet. Kliniska prövningar har genomförts med olika doser av Arimidex, en singeldos av upp till 60 mg har getts till friska manliga försökspersoner och upp till 10 mg dagligen har getts till postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. En singeldos av Arimidex som leder till livshotande symtom har inte fastställts. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering, och behandlingen måste vara symptomatisk.

Vid hanteringen av en överdosering måste möjligheten att flera läkemedel kan ha intagits beaktas. Kräkning kan induceras hos vakna patienter. Dialys kan vara värdefull då Arimidex inte är högggradigt proteinbundet. Allmänt stödjande behandling med frekvent övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten är indicerat.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: enzymhämmare, ATC-kod: L02B G03

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Arimidex är en potent och mycket selektiv icke-steroid aromatashämmare. Östradiol produceras hos postmenopausala kvinnor främst genom omvandling av androstendion till östron. Detta sker i perifer vävnad genom medverkan av ett aromatas-enzymkomplex. Östron omvandlas därefter till östradiol. Minskade cirkulerande östradiolnivåer har visat sig ha en gynnsam effekt på kvinnor med bröstcancer. Hos postmenopausala kvinnor gav Arimidex i en daglig dos på 1 mg en sänkning av östradiolnivån med mer än 80 % vid användning av en mycket känslig analys.

Arimidex har ingen progestogen, androgen eller östrogen effekt.

Dagliga doser av upp till 10 mg Arimidex har inte haft någon effekt på utsöndringen av kortisol eller aldosteron, mätt före eller efter ett provokationstest med adrenokortikotropt hormon (ACTH). Av denna anledning behövs inget tillskott av kortikosteroider.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Framskriden bröstcancer

##### *Första linjens behandling av postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer*

Två dubbelblinda, kontrollerade kliniska studier med liknande design (studie 1033IL/0030 och studie 1033IL/0027) har genomförts för att bedöma effekten av Arimidex jämfört med tamoxifen som första linjens behandling av hormonreceptorpositiv eller hormonreceptor-okänd lokalt framskriden eller metastaserad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Sammanlagt 1 021 patienter randomiserades till att få antingen 1 mg Arimidex en gång per dag eller 20 mg tamoxifen en gång per dag. De primära effektmåten för båda dessa prövningar var tid till tumörprogression, objektiv tumörresponsfrekvens samt säkerhet.

För de primära effektmåten visade studie 1033IL/0030 att Arimidex hade en statistiskt signifikant fördel jämfört med tamoxifen för tid till tumörprogression (riskkvot [HR] 1,42; 95 % konfidensintervall [KI] [1,11; 1,82], mediantid till progression 11,1 och 5,6 månader för Arimidex respektive tamoxifen,  $p = 0,006$ ). De objektiva tumörresponsfrekvenserna var likartade för Arimidex och tamoxifen. Studie 1033IL/0027 visade att Arimidex och tamoxifen hade likartade objektiva tumörresponsfrekvenser och tid till tumörprogression. Resultaten för de sekundära effektmåten stödde resultatet av de primära effektmåten. För få dödsfall inträffade i behandlingsgrupperna i båda prövningarna för att man skulle kunna dra några slutsatser om skillnaderna i total överlevnad.

##### *Andra linjens behandling av postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer*

Arimidex studerades i två kontrollerade kliniska prövningar (studie 0004 och studie 0005) på postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer som hade sjukdomsprogression efter behandling med tamoxifen för antingen framskriden eller tidig bröstcancer. Sammanlagt 764 patienter randomiserades till att få antingen en daglig singeldos på 1 mg eller 10 mg Arimidex eller 40 mg megestrolacetat fyra gånger per dag. Tid till progression och objektiva svarsfrekvenser var de primära effektvariablerna. Frekvensen av långvarig (över 24 veckor) stabil sjukdom, progressionsfrekvensen och överlevnaden beräknades också. Inte i någon av studierna fanns det några signifikanta skillnader mellan behandlingsarmarna med avseende på någon av effektparametrarna.

#### Adjuvant behandling av tidig invasiv bröstcancer för hormonreceptorpositiva patienter

I en stor fas III-studie som genomfördes på 9 366 postmenopausala kvinnor med operabel bröstcancer som behandlats i 5 år (se nedan) visade sig Arimidex vara statistiskt överlägsen tamoxifen när det gäller sjukdomsfri överlevnad. Större fördelar observerades när det gäller sjukdomsfri överlevnad för Arimidex jämfört med tamoxifen för den prospektivt definierade hormonreceptorpositiva populationen.

**Tabell 3 Sammanfattning av effektmått i ATAC: analys efter 5 års behandling**

Effektmått	Antal händelser (frekvens)			
	ITT-population		Hormonreceptorpositiv tumörstatus	
	Arimidex (N = 3 125)	Tamoxifen (N = 3 116)	Arimidex (N = 2 618)	Tamoxifen (N = 2 598)
<b>Sjukdomsfri överlevnad<sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Riskkvot	0,87		0,83	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,78 till 0,97		0,73 till 0,94	
p-värde	0,0127		0,0049	
<b>Överlevnad utan fjärrmetastaser<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Riskkvot	0,94		0,93	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,83 till 1,06		0,80 till 1,07	
p-värde	0,2850		0,2838	
<b>Tid till återfall<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Riskkvot	0,79		0,74	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,70 till 0,90		0,64 till 0,87	
p-värde	0,0005		0,0002	
<b>Tid till fjärrmetastaser<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Riskkvot	0,86		0,84	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,74 till 0,99		0,70 till 1,00	
p-värde	0,0427		0,0559	
<b>Kontralateral bröstcancer, primär</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Oddsquot	0,59		0,47	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,39 till 0,89		0,30 till 0,76	
p-värde	0,0131		0,0018	
<b>Total överlevnad<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Riskkvot	0,97		0,97	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,85 till 1,12		0,83 till 1,14	
p-värde	0,7142		0,7339	

- a Sjukdomsfri överlevnad inkluderar alla återfall och definieras som det första inträffandet av lokoregionalt återfall, kontralateral ny bröstcancer, fjärrmetastas eller dödsfall (oavsett orsak).
- b Överlevnad utan fjärrmetastaser definieras som den första förekomsten av fjärrmetastas eller dödsfall (oavsett orsak).
- c Tid till återfall definieras som den första förekomsten av lokoregionalt återfall, kontralateral ny bröstcancer, fjärrmetastas eller dödsfall på grund av bröstcancer.
- d Tid till fjärrmetastas definieras som den första förekomsten av fjärrmetastas eller dödsfall på grund av bröstcancer.
- e Antal patienter (%) som har avlidit.

En kombination av Arimidex och tamoxifen visade inte några effektfördelar jämfört med tamoxifen för någon av patientgrupperna inklusive den hormonreceptorpositiva populationen. Denna behandlingsarm avfördes från studien.

Vid en förnyad uppföljning efter en mediantid på 10 år visade sig den långsiktiga jämförelsen av behandlingseffekterna av Arimidex jämfört med tamoxifen överensstämma med tidigare analyser.

Adjuvant behandling av tidig invasiv bröstcancer för hormonreceptorpositiva patienter som behandlas med adjuvant tamoxifen

I en fas III-studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) med 2 579 postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer som behandlats med operation med eller utan tillägg av strålbehandling och ingen kemoterapi (se nedan), sågs en statistisk förbättring av sjukdomsfri överlevnad efter byte till Arimidex efter 2 års adjuvant behandling med tamoxifen jämfört med den grupp som fortsatte med tamoxifen, efter en medianuppföljningstid på 24 månader.

**Tabell 4 Sammanfattning av effektmått och resultat i studien ABCSG 8**

Effektmått	Antal händelser (frekvens)	
	Arimidex (N = 1 297)	Tamoxifen (N = 1 282)
<b>Sjukdomsfri överlevnad</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Risikkvot	0,67	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,49 till 0,92	
p-värde	0,014	
<b>Tid till någon metastas</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Risikkvot	0,53	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,35 till 0,79	
p-värde	0,002	
<b>Tid till fjärrmetastaser</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Risikkvot	0,52	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,31 till 0,88	
p-värde	0,015	
<b>Ny kontralateral bröstcancer</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds kvot	0,46	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,19 till 1,13	
p-värde	0,090	
<b>Total överlevnad</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Risikkvot	0,96	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,63 till 1,46	
p-värde	0,840	

Ytterligare två liknande prövningar (GABG/ARNO 95 och ITA), av vilka patienterna i den ena hade behandlats med operation och kemoterapi, liksom en kombinerad analys av ABCSG 8 och GABG/ARNO 95, stödjer dessa resultat.

Säkerhetsprofilen för Arimidex i dessa 3 studier är i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofil som tidigare fastställs för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer.

Bentäthet (BMD)

I en fas III/IV-studie (SABRE [Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate]) blev 234 postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer, hos vilka behandling med Arimidex med 1 mg/dag planerats, stratifierade i grupper med låg, måttlig eller hög risk enligt deras befintliga risk för frakturer på grund av benskörhet. Den primära effektparametern var analys av benmassan i ländryggen med hjälp av DEXA-undersökning. Alla patienterna fick behandling med D-vitamin och kalcium. Patienterna i lågriskgruppen fick enbart Arimidex (N = 42), patienterna i gruppen med måttlig risk randomiserades till antingen Arimidex plus risedronat 35 mg en gång i veckan (N = 77) eller Arimidex plus placebo (N = 77), och patienterna i högriskgruppen fick

Arimidex plus risedronat 35 mg en gång i veckan (N = 38). Det primära effektmåttet var förändring från utgångsvärdet för benmassa i ländryggen efter 12 månader.

Analysen efter 12 månader visade att patienter som redan löpte måttlig till hög risk för fraktur inte uppvisade någon minskning av sin bentäthet (bedömt genom DEXA-undersökning av bentätheten i ländryggen) efter behandling med Arimidex 1 mg/dag i kombination med risedronat 35 mg en gång i veckan. Dessutom sågs en minskning av BMD som inte var statistiskt signifikant i lågriskgruppen som behandlades med enbart Arimidex 1 mg/dag. Dessa resultat återspeglades i den sekundära effektvariabeln för förändring i total bentäthet i höften vid 12 månader jämfört med behandlingsstart.

Denna studie ger evidens för att behandling med bisfosfonater för benskörhet kan övervägas för postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer hos vilka behandling med Arimidex planeras.

### Pediatrik population

Arimidex är inte indicerat för användning till barn och ungdomar. Effekten har inte fastställts i de pediatrika populationer som studerats (se nedan). Antalet barn som behandlades var alltför begränsat för att kunna dra några säkra slutsatser avseende säkerheten. Inga data är tillgängliga angående eventuella långsiktiga effekter av behandling med Arimidex hos barn och ungdomar (se avsnitt 5.3).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Arimidex för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kortväxthet beroende på brist på tillväxthormon (GHD), testotoxikos, gynekomasti och McCune-Albrights syndrom (se avsnitt 4.2).

#### *Kortväxthet beroende på brist på tillväxthormon*

En randomiserad, dubbelblind multicenterstudie omfattade 52 pubertala pojkar (i åldern 11-16 år) med GHD, vilka behandlats i 12 till 36 månader med Arimidex 1 mg/dag eller placebo i kombination med tillväxthormon. Endast 14 patienter som stod på Arimidex fullföljde studien under 36 månader.

Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo observerades för de tillväxtrelaterade parametrarna förväntad längd i vuxen ålder, längd, längd-SDS (standard deviation score) och tillväxthastighet. Slutliga längddata var inte tillgängliga. Även om antalet barn som behandlades var alltför begränsat för att kunna dra några säkra slutsatser angående säkerheten, förekom en ökad frakturfrekvens och en tendens till minskad bentäthet i Arimidex-armen jämfört med placebo.

#### *Testotoxikos*

En öppen, icke-jämförande multicenterstudie omfattade 14 manliga patienter (i åldern 2-9 år) med ärftlig, för tidig pubertet som endast drabbar män, även benämnd testotoxikos, vilka behandlats med en kombination av Arimidex och bicalutamid. Det primära målet var att utvärdera effekten och säkerheten med denna kombinationsregim under 12 månader. Tretton av de 14 patienterna som registrerades i studien fullföljde 12 månader av kombinationsbehandlingen (en patient förlorades vid uppföljningen). Det var ingen signifikant skillnad i tillväxthastighet efter 12 månaders behandling i förhållande till tillväxthastigheten under de 6 månaderna före påbörjat deltagande i studien.

#### *Studier av gynekomasti*

Prövning 0006 var en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie av 82 pubertala pojkar (i åldern 11-18 år) med gynekomasti som varat längre än 12 månader, vilka behandlades med Arimidex 1 mg/dag eller placebo dagligen i upp till 6 månader. Ingen signifikant skillnad av antalet patienter som fick minst 50 % minskning av total bröstvolym efter 6 månaders behandling observerades mellan behandlingsgruppen som fick Arimidex 1 mg och placebogruppen.

Prövning 0001 var en öppen, farmakokinetisk multidosstudie av Arimidex 1 mg/dag omfattande 36 pubertala pojkar med gynekomasti som varat kortare tid än 12 månader. De sekundära målen var att utvärdera andelen patienter med en minskning från behandlingsstart av den beräknade volymen gynekomasti i båda bröstet tillsammans med minst 50 % mellan dag 1 och efter 6 månaders



studiebehandling, samt patienternas tolerabilitet och säkerhet. En minskning på 50 % eller mer av den totala bröstvolymen observerades hos 56 % (20/36) av pojkarna efter 6 månader.

#### *Studie av McCune-Albrights syndrom*

Prövning 0046 var en internationell, multicenter, öppen, explorativ studie av Arimidex omfattande 28 flickor (i åldern 2 till ≤10 år) med McCune-Albrights syndrom (MAS). Det primära målet var att utvärdera säkerheten och effekten av Arimidex 1 mg/dag hos patienter med MAS. Effekten av studiebehandlingen var baserad på andelen patienter som fullföljde definierade kriterier för vaginal blödning, skelettålder och tillväxthastighet. Ingen statistiskt signifikant förändring i frekvensen av dagar med vaginal blödning sågs under behandlingen. Man fann ingen statistiskt signifikant förändring av mognadsmåttet Tanner-stadium (Tanner staging), genomsnittlig ovarialvolym eller genomsnittlig uterusvolym. Ingen statistiskt signifikant förändring av ökningstakten i skelettålder observerades under behandling jämfört med behandlingsstart. Tillväxthastigheten (cm/år) var signifikant reducerad ( $p < 0,05$ ) från tiden före behandling från månad 0 till och med månad 12, och från tiden före behandling till andra 6 månadersperioden (månad 7 till månad 12).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Absorption av anastrozol sker snabbt och de högsta plasmakoncentrationerna uppnås normalt inom två timmar efter doseringen (vid fasta). Föda minskar hastigheten något, men inte mängden som absorberas. Den lilla förändringen av absorptionshastigheten förväntas inte leda till någon kliniskt signifikant effekt på steady-state-koncentrationerna i plasma vid dosering med Arimidex-tabletter en gång dagligen. Cirka 90 till 95 % av steady-state-koncentrationerna av anastrozol i plasma uppnås efter 7 dagliga doser och ackumuleringen är 3–4 gånger högre. Det finns inga tecken på tids- eller dosberoende farmakokinetiska parametrar för anastrozol.

Farmakokinetiken för anastrozol är oberoende av åldern hos postmenopausala kvinnor.

### Distribution

Endast 40 % av anastrozol är bundet till plasmaproteiner.

### Eliminering

Anastrozol elimineras långsamt och har en elimineringshalveringstid i plasma på 40-50 timmar. Anastrozol genomgår en omfattande metabolisering hos postmenopausala kvinnor och mindre än 10 % av dosen utsöndras i oförändrad form via urinen inom 72 timmar. Metaboliseringen sker genom N-dealkylering, hydroxylering och glukuronidering. Metaboliterna utsöndras främst via urinen. Huvudmetaboliten i plasma, triazol, har ingen aromatshämmande effekt.

### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Mätbar clearance (CL/F) av anastrozol efter oral administrering var ungefär 30 % lägre hos frivilliga försökspersoner med stabil levercirros än hos matchade kontroller (studie 1033IL/0014). Plasmakoncentrationerna av anastrozol hos frivilliga försökspersoner med levercirros låg dock inom det koncentrationsintervall som observerats hos individer utan nedsatt leverfunktion i andra prövningar. De plasmakoncentrationer av anastrozol, vilka observerats under långtids effektprövningar hos patienter med nedsatt leverfunktion, låg inom det intervall för plasmakoncentrationer av anastrozol som observerats även hos patienter utan nedsatt leverfunktion.

Anastrozols mätbara clearance (CL/F) efter oral administrering förändrades inte hos frivilliga försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min) i studie 1033IL/0018, vilket överensstämmer med det faktum att anastrozol huvudsakligen elimineras genom metabolism. De

plasmakoncentrationer av anastrozol, vilka observerats under långtids effektprövningar hos patienter med nedsatt njurfunktion, låg inom det intervall för plasmakoncentrationer av anastrozol som observerats hos patienter utan nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Arimidex ske med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Pediatrisk population

Hos pojkar med pubertal gynekomasti (10–17 år) absorberades anastrozol snabbt, distribuerades väl och eliminerades långsamt med en halveringstid på cirka två dagar. Clearance av anastrozol var lägre hos flickor (3–10 år) än hos de äldre pojkarna och exponeringen högre. Anastrozol hos flickor distribuerades väl och eliminerades långsamt.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa i den avsedda populationen.

#### Akut toxicitet

I djurstudier observerades toxicitet endast i högre doser. I studier av akut toxicitet på gnagare var den dödliga mediandosen av anastrozol över 100 mg/kg/dag med peroral administrering och över 50 mg/kg/dag vid intraperitoneal administrering. I en studie av oral akut toxicitet på hund var den dödliga mediandosen över 45 mg/kg/dag.

#### Kronisk toxicitet

I djurstudier observerades biverkningar endast i högre doser. Toxicitetsstudier med multipla doser har utförts på råttor och hundar. Inga nivåer utan effekt fastställdes för anastrozol vid dessa toxicitetsstudier, men de effekter som observerades vid låga doser (1 mg/kg/dag) och måttliga doser (hund 3 mg/kg/dag, råttor 5 mg/kg/dag) var relaterade till antingen de farmakologiska eller enzyminducerande egenskaperna hos anastrozol och åtföljdes inte av några signifikanta toxiska eller degenerativa förändringar.

#### Mutagenicitet

Genetiska toxikologistudier med anastrozol har visat att det varken är mutagen eller klastogen.

#### Reproduktionstoxikologi

I en fertilitetsstudie gavs avvanda hanråttor anastrozol peroralt i dosen 50 eller 400 mg/l via dricksvattnet i 10 veckor. Uppmätta genomsnittliga plasmakoncentrationer var 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml respektive 165 ( $\pm$  90) ng/ml. Parningsindex påverkades negativt i båda dosgrupperna, medan reducerad fertilitet endast sågs på dosnivån 400 mg/l. Reduceringen var övergående då samtliga parnings- och fertilitetsparametrar var jämförbara med kontrollgruppens värden efter en behandlingsfri återhämtningsperiod på nio veckor.

Peroraladministrering av anastrozol till honråttor ledde till en hög incidens av infertilitet vid 1 mg/kg/dag och ökad preimplantatorisk förlust vid 0,02 mg/kg/dag. Dessa effekter inträffade vid kliniskt relevanta doser. En effekt på människa kan inte uteslutas. Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologi och återställdes helt efter en utsättningsperiod på fem veckor.

Peroraladministrering av anastrozol till dräktiga råttor och kaniner gav inte upphov till några teratogena effekter vid doser på upp till 1,0 respektive 0,2 mg/kg/dag. De effekter som observerades (placentaförstoring hos råttor och missfall hos kanin) var relaterade till substansens farmakologi.

Överlevnaden hos ungarna till råttor som fått anastrozol med minst 0,02 mg/kg/dag (från dräktighetsdag 17 till dag 22 efter födseln) var försämrade. Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologiska effekter på nedkomsten. Inga negativa effekter på beteendet eller reproduktionsförmågan i den första generationen avkomma, vilka kunde hänföras till moderns behandling med anastrozol, observerades.

### Karcinogenicitet

En tvåårig onkogenicitetsstudie på råttor resulterade i en ökad incidens av levertumörer och uterina stromala polyper hos honor och sköldkörteladenom hos hanar endast vid den höga dosen (25 mg/kg/dag). Dessa förändringar inträffade vid en dos som motsvarar 100 gånger högre exponering än vad som är fallet vid terapeutiska doser för människor, och anses inte vara kliniskt relevant för behandling av patienter med anastrozol.

En tvåårig onkogenicitetsstudie på mus ledde till induktion av godartade äggstockstumörer och en störning av incidensen av lymfocytiska neoplasmer (färre histiocytiska sarkom hos honor och fler dödsfall på grund av lymfom). Dessa förändringar anses vara musspecifika effekter av aromatshämmare och anses inte vara kliniskt relevanta för behandling av patienter med anastrozol.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat  
Hypromellos  
Makrogol 300  
Titandioxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

28 och 98 tabletter i kalenderförpackning (PVC/aluminiumfolie).

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals  
149 boulevard Bataille de Stalingrad  
F-69100 Villeurbanne  
Frankrike

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12097

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 05 februari 1996  
Datum för den senaste förnyelsen: 14 december 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.11.2021