

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Arimidex 1 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg anasztrozol filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

93 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként (lásd 4.4 pont). A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér, kerek, bikonvex tablettá logóval az egyik oldalán és hatáserősséggel a másikon.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Arimidex javallt:

- Posztmenopauzában lévő nők hormonreceptor-pozitív előrehaladott emlőrákjának kezelésére.
- Posztmenopauzában lévő nők hormonreceptor-pozitív, korai invazív emlőrákjának adjuváns kezelésére.
- Posztmenopauzában lévő nők hormonreceptor-pozitív, korai invazív emlőrákjának adjuváns kezelésére, akik 2-3 évi adjuváns tamoxifen-kezelést kaptak.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Az Arimidex ajánlott adagja felnőtteknek és időseknek egy darab 1 mg-os tablettá naponta egyszer.

Posztmenopauzában levő nők hormonreceptor-pozitív, korai invazív emlőrákjának adjuváns endokrin kezelésének javasolt időtartama 5 év.

#### Speciális populációk

##### *Gyermekpopuláció*

Az Arimidex nem javasolt gyermekek és serdülők számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

##### *Vesekárosodás*

Enyhe és mérsékelten súlyos vesekárosodás esetén adagmódosítás nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén az Arimidex alkalmazásakor óvatossággal kell eljárni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Enyhe májbetegségben szenvedő betegek esetén adagmódosítás nem szükséges. Mérsékelten súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

OGYI/40205/2011

OGYI/41989/2012

## Az alkalmazás módja

Az Arimidexet szájon át kell alkalmazni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

Az Arimidex ellenjavallt:

- Terhes és szoptató nők számára.
- Az anasztrozollal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni ismert túlérzékenység esetén.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Általános

Az Arimidexet premenopauzában lévő nőknek nem szabad alkalmazni. A menopauza bekövetkeztét laboratóriumi módszerrel kell igazolni (luteinizáló hormon [LH], folliculus stimuláló hormon [FSH] és/vagy ösztradiol-szintek) azon betegeknél, akiknél a menopauzális státusszal kapcsolatban kétségek merülnek fel. Nem állnak rendelkezésre adatok az Arimidex LHRH-analógokkal történő együttes alkalmazására vonatkozóan.

Tamoxifen és ösztrogén-tartalmú kezelések Arimidex-szel történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ezek csökkenthetik az Arimidex farmakológiai hatását (lásd 4.5 és 5.1 pont).

#### A csontok ásványianyag-tartalmára gyakorolt hatás

Mivel az Arimidex csökkenti a keringő ösztrogén szintjét, a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenését eredményezheti, amelynek lehetséges következménye a törések kockázatának növekedése (lásd 4.8 pont).

Osteoporosisban szenvedő vagy az osteoporosis kockázatának kitett nők esetén a csont ásványianyag-tartalmat formálisan meg kell határozni a kezelés kezdetén és azt követően rendszeres időközönként. Az osteoporosis kezelését vagy megelőzését megfelelő módon meg kell kezdeni, és gondosan ellenőrizni kell. Speciális kezelés, például biszfoszfonátok alkalmazása megállíthatja az Arimidex által okozott további csont ásványianyag-vesztést a posztmenopauzában lévő nőknél, ezért alkalmazásuk megfontolandó (lásd 4.8 pont).

#### Májkárosodás

Az Arimidexet nem vizsgálták mérsékelten súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő emlőrákos betegek esetén. Az anasztrozol-expozíció emelkedhet májkárosodásban szenvedő egyéneknél (lásd 5.2 pont); mérsékelten súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén az Arimidex alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 4.2 pont). A kezelésnek az egyes betegre vonatkozó előny-kockázat értékelésén kell alapulnia.

#### Vesekárosodás

Az Arimidexet nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő emlőrákos betegek esetén. Az anasztrozol-expozíció nem emelkedik súlyos vesekárosodásban szenvedő egyéneknél (GRF < 30 ml/perc, lásd 5.2 pont); súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén az Arimidex alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 4.2 pont).

#### Gyermekpopuláció

Az Arimidex nem javasolt gyermekek és serdülők számára, mivel hatásosságát és biztonságosságát ebben a betegcsoportban nem állapították meg (lásd 5.1 pont).

Az Arimidexet nem szabad a növekedési hormon-hiányban szenvedő fiúknál a növekedési hormon-kezelés kiegészítéseként alkalmazni. Az erre vonatkozó kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatban a hatásosságot nem bizonyították és a biztonságosságot nem állapították meg (lásd 5.1 pont). Mivel az anasztrozol csökkenti az ösztradiol-szinteket, az Arimidexet tilos a növekedési hormon-hiányban szenvedő lányoknál a növekedési hormon-terápia kiegészítéseként alkalmazni. Gyermekekre és serdülőkre vonatkozó hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Laktózzal szembeni túlérzékenység

A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető (lásd 4.3 pont).

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Az anasztrozol gátolja a CYP 1A2-t, 2C8/9-et és 3A4-et in vitro. Antipirinnel és warfarinnal végzett klinikai vizsgálatokban megmutatkozott, hogy az anasztrozol 1 mg-os adagja nem gátolta jelentősen az antipirin és az R- valamint S-warfarin metabolizmusát, amely azt jelzi, hogy az Arimidex más gyógyszerkészítményekkel történő együttes alkalmazásakor a klinikailag jelentős, CYP enzimek által mediált interakciók jelentkezésének valószínűsége kicsi.

Az anasztrozol metabolizmusában közrejátszó enzimeket nem határozták meg. A cimetidin, amely a CYP-enzimek gyenge, nem-specifikus inhibitora, nem volt hatással az anasztrozol plazmakoncentrációjára. Az erős CYP-inhibitorok hatása nem ismert.

Az Arimidex mellett egyidejűleg más, leginkább használatos gyógyszerekkel is kezelt betegek klinikai vizsgálati eredményeit összegző biztonságossági adatbázis áttekintése során nem találtak olyan adatokat, amelyek klinikailag jelentős gyógyszerinterakciók kialakulására utalnának. Biszfoszfónátokkal klinikailag szignifikáns interakciót nem észleltek (lásd 5.1 pont).

Tamoxifen és ösztrogén-tartalmú kezelések Arimidex-szel történő együttes alkalmazását kerülni kell, mivel ezek csökkenthetik az Arimidex farmakológiai hatását (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

Nincsenek adatok az Arimidex terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Az Arimidex alkalmazása terhesség idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre adatok az Arimidex szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan. Az Arimidex alkalmazása szoptatás idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### Termékenység

Az Arimidex hatását a termékenységre embereknél még nem vizsgálták. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Arimidex nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az Arimidex alkalmazása során azonban astheniát és aluszékonyságot is jelentettek, ezért ezen tünetek fennállása esetén óvatosság szükséges a gépjárművezetés és gépkezelés során.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A következő táblázat a klinikai vizsgálatokból, poszt-marketing vizsgálatokból és spontán bejelentésekből származó mellékhatásokat mutatja be. A gyakorisági kategóriákat egy nagy fázis III klinikai vizsgálat során jelentett nemkívánatos események számából kalkulálták, amely vizsgálatban 9366 posztmenopauzában lévő, operálható emlőrákban szenvedő nő kapott 5 évig adjuváns kezelést (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] vizsgálat).

A lent felsorolt mellékhatásokat előfordulási gyakoriság és szervrendszerek szerint osztályozták. A gyakorisági kategóriákat a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ). A leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás, hőhullámok, hányinger, bőrkiütés, arthralgia, ízületi merevség, arthritis és asthenia voltak.

**1. táblázat Mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint**

<b>Mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint</b>		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Anorexia Hypercholesterinaemia
	Nem gyakori	Hypercalcaemia (a mellékpajzsmirigy-hormon szintjének emelkedésével vagy anélkül)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Aluszékonyság Carpal-tunnel szindróma*
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hőhullámok
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger
	Gyakori	Hasmenés Hányás
Máj- és epebetegségek illetve tünetek	Gyakori	Az alkalikus-foszfátáz, az alanin-aminotranszferáz és az aszpartát-aminotranszferáz szintjének emelkedése
	Nem gyakori	Gamma-GT és bilirubin-szint emelkedése Hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés
	Gyakori	Hajhullás (alopecia) Allergiás reakciók
	Nem gyakori	Urticaria
	Ritka	Erythema multiforme Anafilaxiás reakció Cutan vasculitis (beleértve néhány Hensch-Schönlein purpura bejelentést)**
	Nagyon ritka	Stevens-Johnson szindróma Angioödema
A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia/ízületi merevség Arthritis Osteoporosis
	Gyakori	Csontfájdalom Myalgia
	Nem gyakori	Pattanó ujj

**1. táblázat Mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint**

<b>Mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint</b>		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Hüvelyszárazság Hüvelyi vérzés***
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Asthenia

\* Klinikai vizsgálatokban Carpal-tunnel szindróma előfordulását nagyobb számban jelentették az Arimidex kezelésben részesülő betegeknél, mint a tamoxifennel kezelt betegeknél. Ezen események többsége azonban olyan betegeknél fordult elő, akiknél a szindróma kialakulásának kockázati tényezői felismerhetők voltak.

\*\* Mivel cutan vasculitist és Henoch-Schönlein purpurát nem észleltek az ATAC vizsgálat során, ezen események gyakorisági kategóriája „ritkának” ( $\geq 0,01\%$  és  $< 0,1\%$ ) tekinthető, a legrosszabb becsült pontérték alapján.

\*\*\* Gyakran fordult elő hüvelyi vérzés, főként a terápia első heteiben olyan, előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek esetén, akiknél előzetesen alkalmazott más hormonterápiáról Arimidex kezelésre tértek át. Ha a vérzés tartósan fennáll, fontolóra kell venni a beteg további kivizsgálását.

Az alábbi táblázat az előre meghatározott nemkívánatos események gyakoriságát mutatja be az ATAC vizsgálatban 68 hónapos medián utánkövetésnél, ok-okozati viszonytól függetlenül, amelyeket olyan betegek esetén jelentettek, akik a vizsgálati terápiában részesültek, illetve akiknél legfeljebb 14 napja szüntették meg a vizsgálati kezelést.

**2. táblázat Az ATAC vizsgálatban előre meghatározott nemkívánatos események**

<b>Nemkívánatos események</b>	<b>Arimidex (N=3092)</b>	<b>Tamoxifen (N=3094)</b>
Hőhullámos	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ízületi fájdalom/merevség	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Hangulatzavarok	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fáradtság/asthenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Hányinger és hányás	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Törések	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Gerinc-, csípő- vagy csuklótörés/Colles törés	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Csukló-/Colles törés	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Gerinctörés	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Csípőtörés	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataracta	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Hüvelyi vérzés	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ischaemiás cardiovascularis betegség	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Myocardialis infarctus	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Coronaria arteria betegség	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Myocardialis ischaemia	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Hüvelyi folyás	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Vénás thromboemboliás események	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Mélyvénás thromboemboliás események, beleértve a pulmonaris emboliát	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischaemiás cerebrovascularis események	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometrium carcinoma	4 (0,2%)	13 (0,6%)

68 hónapos medián utánkövetésnél 22 per 1000 betegév illetve 15 per 1000 betegév csonttörési gyakoriságot figyeltek meg az Arimidex illetve a tamoxifen-csoportban. Az Arimidexnél megfigyelt csonttörési gyakoriság hasonló volt az azonos korú posztmenopauzális populációban tapasztaltnak. Az osteoporosis előfordulása 10,5% volt az Arimidex-szel és 7,3% a tamoxifennel kezelt betegeknél.

Nem állapították meg, hogy az ATAC vizsgálatban az Arimidex kezelésben részesülő betegeknél tapasztalt törési gyakoriság és osteoporosis a tamoxifen protektív hatását, az Arimidex specifikus hatását vagy mindkettőt tükrözi.

#### **4.9 Túladagolás**

Az Arimidex véletlen túladagolására vonatkozó klinikai tapasztalatok korlátozottak. Állatkísérletekben az anasztrozol alacsony akut toxicitást mutatott. Klinikai vizsgálatokat végeztek az Arimidex különböző dózisaival, amelyek során önkéntes, egészséges férfiaknak legfeljebb 60 mg egyszeri dózist adtak, valamint posztmenopauzában lévő, előrehaladott emlőrákban szenvedő nőknek napi 10 mg-ig terjedő adagot; ezek az adagok jól tolerálhatók voltak. Nem állapították meg az Arimidex életveszélyes tüneteket okozó egyszeri adagját. A túladagolásnak nincs specifikus ellenszere, a kezelés tüneti.

A túladagolás kezelése során figyelembe kell venni, hogy többféle gyógyszer együttes túladagolása is lehetséges. Ha a beteg éber állapotban van, hánytatás javasolt. A dialízis hasznos lehet, mivel az Arimidex nem kötődik erősen a fehérjékhez. Általános szupportív ellátás javallt, beleértve az életfunkciók gyakori monitorozását és a beteg szoros ellenőrzését.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: enzim-inhibitorok, ATC kód: L02B G03

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

Az Arimidex egy hatásos és erősen szelektív nem-szteroid aromatáz-inhibitor. Posztmenopauzában a nőknél az ösztadiol elsősorban az androsztendion ösztronná történő átalakulásából keletkezik, a perifériális szövetekben, az aromatáz enzim-komplex közreműködésével. Az ösztron ezt követően alakul át ösztradiollá. A keringésben lévő ösztadiol-szintek csökkentéséről kimutatták, hogy jótékony hatással van az emlőrákban szenvedő nőkre. Posztmenopauzában lévő nőknél napi 1 mg Arimidex több mint 80%-kal csökkentette ösztadiol szintjét, nagy érzékenységgű vizsgálattal meghatározva.

Az Arimidexnek nincs progesztogén, androgén és ösztrogén hatása.

Napi 10 mg-ig terjedő Arimidex-dózisok sem voltak hatással a kortizol- és az aldosterontermelésre, standard adrenocorticotrop hormon (ACTH) provokációs teszt előtt vagy után mérve. Ezért kortikoszteroid-pótlás nem szükséges.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Előrehaladott emlőrák

*Posztmenopauzában lévő, előrehaladott emlőrákban szenvedő nők első vonalbeli kezelése*

Két kettős-vak, hasonló felépítésű kontrollált klinikai vizsgálatot (1033IL/0030 és 1033IL/0027 számú vizsgálatok) folytattak az Arimidex hatásosságának értékelésére, tamoxifennel összehasonlítva, elsővonalbeli kezelésként, hormonreceptor-pozitív vagy hormonreceptor-ismeretlen, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló emlőrákban szenvedő, posztmenopauzában lévő nőknél. Összesen 1021 beteget randomizáltak, akik vagy naponta egyszer 1 mg Arimidexet, vagy naponta egyszer

20 mg tamoxifent kaptak. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban a progresszióig eltelt idő, az objektív válaszarány és a biztonságosság volt.

Az elsődleges végpontok vonatkozásában, a 1033IL/0030 számú vizsgálatban az Arimidex statisztikailag szignifikáns mértékben előnyösebbnek mutatkozott a tamoxifennél a progresszióig eltelt idő tekintetében (relatív házárd (HR) 1,42, 95%-os konfidencia intervallum (CI) [1,11, 1,82], progresszióig eltelt idő median 11,1 és 5,6 hónap az Arimidex illetve a tamoxifen esetén,  $p=0,006$ ), az objektív tumorválasz arány pedig hasonló volt az Arimidex és a tamoxifen esetén. A 1033IL/0027 számú vizsgálatban az Arimidex és tamoxifen esetén hasonló volt az objektív válaszarány és a progresszióig eltelt idő. A másodlagos végpontokból származó eredmények alátámasztották az elsődleges hatékonysági végpontok eredményeit. Mindkét vizsgálatban túl kevés haláleset volt a kezelési csoportokban ahhoz, hogy a teljes túlélési különbségek tekintetében le lehessen vonni a következtetéseket.

*Posztmenopauzában lévő, előrehaladott emlőrákban szenvedő nők másodvonalbeli kezelése*

Az Arimidexet két kontrollált klinikai vizsgálatban (0004 és 0005 számú vizsgálatok) tanulmányozták posztmenopauzában lévő, előrehaladott emlőrákban szenvedő nők esetében, akiknek előrehaladott vagy korai emlőrákjuk kezelésére alkalmazott tamoxifen terápia után a betegsége progrediált. Az összesen 764 randomizált beteg vagy napi egyszeri adag 1 vagy 10 mg Arimidexet kapott, vagy napi 4-szer 40 mg megestrol-acetátot. Az elsődleges hatékonysági változók a progresszióig eltelt idő és az objektív válaszarány voltak. A hosszú (több mint 24 hét) stabil betegség, a progresszió és a túlélés arányát is kiszámították. Egyik vizsgálatban sem volt szignifikáns különbség a kezelési karok között a hatásossági paraméterek tekintetében.

*Korai invazív emlőrák adjuváns kezelése hormonreceptor-pozitív betegeknél*

Egy kiterjedt, 9366 posztmenopauzás, 5 évig kezelt, operálható emlőrákban szenvedő nő bevonásával végzett fázis III vizsgálatban (lásd az alábbiakban) az Arimidex a betegségmentes túlélés tekintetében statisztikailag jobbnak mutatkozott, mint a tamoxifen. Nagyobb mértékű előnyt figyeltek meg a betegségmentes túlélésben az Arimidex javára a tamoxifennel szemben a várhatóan hormonreceptor-pozitív populációban.

**3. táblázat ATAC végpont összefoglalás: 5 éves befejezett kezelés analízise**

Hatékonysági végpontok	Az események száma (gyakoriság)			
	Teljes populáció		Hormonreceptor-pozitív tumor státusz	
	Arimidex (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Arimidex (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
<b>Betegségmentes túlélés</b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Relatív házárd	0,87		0,83	
Kétoldalas 95%-os CI	0,78 – 0,97		0,73 – 0,94	
p-érték	0,0127		0,0049	
<b>Távoli betegségmentes túlélés<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Relatív házárd	0,94		0,93	
Kétoldalas 95%-os CI	0,83 – 1,06		0,80 – 1,07	
p-érték	0,2850		0,2838	
<b>A rekurrenciáig eltelt idő<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Relatív házárd	0,79		0,74	
Kétoldalas 95%-os CI	0,70 – 0,90		0,64 – 0,87	
p-érték	0,0005		0,0002	
<b>A távoli rekurrenciáig eltelt idő<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Relatív házárd	0,86		0,84	
Kétoldalas 95%-os CI	0,74 – 0,99		0,70 – 1,00	
p-érték	0,0427		0,0559	
<b>Ellenoldali primer emlőrák</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)

**3. táblázat ATAC végpont összefoglalás: 5 éves befejezett kezelés analízise**

Hatékonysági végpontok	Az események száma (gyakoriság)			
	Teljes populáció		Hormonreceptor-pozitív tumor státusz	
	Arimidex (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Arimidex (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Esélyhányados	0,59		0,47	
Kétoldalas 95%-os CI	0,39 – 0,89		0,30 – 0,76	
p-érték	0,0131		0,0018	
<b>Teljes túlélés<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Relatív házárd	0,97		0,97	
Kétoldalas 95%-os CI	0,85 – 1,12		0,83 – 1,14	
p-érték	0,7142		0,7339	

- a A betegségmentes túlélés magában foglalja az összes rekurrencia eseményt, és úgy definiálják, mint a loco-regionális rekurrencia első megjelenését, ellenoldali új emlőrákot, távoli rekurrenciát vagy halált (bármilyen okból).
- b A távoli betegségmentes túlélést úgy definiálják, mint a távoli rekurrencia első megjelenését vagy halált (bármilyen okból).
- c A rekurrenciáig eltelt időt úgy definiálják, mint a loco-regionális rekurrencia első előfordulását, ellenoldali új emlőrákot, távoli rekurrenciát vagy emlőrák miatti halálozást.
- d A távoli rekurrenciáig eltelt időt úgy definiálják, mint a távoli rekurrencia első előfordulását vagy emlőrák miatti halálozást.
- e A meghalt betegek száma (%).

Az Arimidex és tamoxifen kombinációja nem mutatott további terápiás előnyt a tamoxifenhez képest sem az összes beteg, sem a hormonreceptor-pozitív populáció vonatkozásában. A vizsgálatnak ezt a kezelési ágát leállították.

10 éves medián utánkövetésnél frissített adatok alapján, az Arimidex és tamoxifen kezelés hatásainak hosszú távú összehasonlítása megegyezett a korábbi analízisekkel.

Adjuváns tamoxifen kezelésben részesülő, hormonreceptor-pozitív, korai invazív emlőrákos betegek adjuváns terápiája

Egy fázis III vizsgálatban (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8), amelyet 2579 posztmenopauzában lévő, hormonreceptor-pozitív korai emlőrákos nő bevonásával végeztek, akiket megoperáltak, és vagy kaptak radioterápiát vagy nem, valamint kemoterápiát nem kaptak (lásd az alábbiakban), a kétéves adjuváns tamoxifen kezelés után Arimidexre való váltás statisztikailag jobbnak bizonyult a betegségmentes túlélés tekintetében, összehasonlítva a tamoxifenen maradottakkal, átlagosan 24 hónapos követési periódus után.

**4. táblázat ABCSCG 8 vizsgálat végpont és eredmények összefoglalása**

Hatékonysági végpontok	Események száma (Gyakoriság)	
	Arimidex (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
<b>Betegségmentes túlélés</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Relatív házárd	0,67	
Kétoldalas 95%-os CI	0,49 – 0,92	
p-érték	0,014	
<b>Bármilyen rekurrenciáig eltelt idő</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Relatív házárd	0,53	
Kétoldalas 95%-os CI	0,35 – 0,79	
p-érték	0,002	
<b>A távoli rekurrenciáig eltelt idő</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Relatív házárd	0,52	
Kétoldalas 95%-os CI	0,31 – 0,88	



**4. táblázat ABCSG 8 vizsgálat végpont és eredmények összefoglalása**

Hatékonysági végpontos	Események száma (Gyakoriság)	
	Arimidex (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
p-érték	0,015	
<b>Új ellenoldali emlőrák</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Esélyhányados	0,46	
Kétoldalas 95%-os CI	0,19 – 1,13	
p-érték	0,090	
<b>Teljes túlélés</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Relatív házárd	0,96	
Kétoldalas 95%-os CI	0,63 – 1,46	
p-érték	0,840	

Két további, hasonló vizsgálat (GABG/ARNO 95 és ITA), amelyek közül az egyikben a betegeket megoperálták és kemoterápiát kaptak, valamint az ABCSG 8 és a GAB/ARNO 95 kombinált elemzése alátámasztotta ezeket az eredményeket.

Ebben a 3 vizsgálatban az Arimidex biztonságossági profilja összhangban volt az ismert biztonságossági profillal, amit posztmenopauzában lévő, hormonreceptor-pozitív korai emlőrákban szenvedő nőknél határoztak meg.

#### A csontok ásványianyag-sűrűsége (Bone Mineral Density [BMD])

Egy fázis III/IV vizsgálatban (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) 234, naponta 1 mg Arimidex-szel kezelt, hormonreceptor-pozitív korai emlőrákban szenvedő posztmenopauzás nőbeteg vett részt. A betegeket a meglévő csonttörékenységi kockázatok alapján három csoportba sorolták: alacsony, közepes és magas rizikójú csoportokba. Az elsődleges hatékonysági paraméter a lumbális csigolya csonttömegének meghatározása volt DEXA-vizsgálattal. Minden beteg kapott D-vitamint és kalciumot. Az alacsony rizikójú csoportban a betegek csak Arimidexet kaptak (N=42), a közepes rizikójú csoportban lévőket randomizálták Arimidex és heti egyszer 35 mg rizedronsav (N=77) vagy Arimidex és placebo kezelési csoportokba, a magas rizikójú csoportban lévők pedig mindannyian Arimidexet és heti egyszer 35 mg rizedronsavat kaptak (N=38). Az elsődleges végpont a lumbális csigolya csonttömegének változása volt a kiinduláshoz képest 12 hónap után.

A 12 hónapos eredmények fő analízise kimutatta, hogy a közepes és magas csonttörési rizikójú betegek csontsűrűsége (lumbális csigolya csonttömegének meghatározása DEXA-vizsgálattal) nem csökkent, amikor napi 1 mg Arimidexet alkalmaztak heti egyszer 35 mg rizedronsavval kombinációban.

Továbbá a BMD nem szignifikáns mértékű csökkenését tapasztalták a csak napi 1 mg Arimidex-szel kezelt, alacsony rizikójú csoportban. Ezek az eredmények tükröződtek a teljes csípő BMD-érték mint másodlagos végpont változásában is 12 hónapot követően.

Ez a vizsgálat bizonyítékot szolgáltat arra, hogy az Arimidex-szel kezelt, posztmenopauzában lévő korai emlőrákos nők esetén a biszfoszfonátok alkalmazása megfontolandó a lehetséges csontvesztés kezelésében.

#### Gyermekepopuláció

Az Arimidex gyermekek és serdülők kezelésére nem javallt. A vizsgált gyermekepopulációban nem állapították meg a hatásosságot (lásd az alábbiakban). A kezelésben részesült gyermekek száma túl alacsony volt ahhoz, hogy megbízható következtetéseket lehessen levonni a biztonságosságra vonatkozóan. Az anasztrozol-kezelés gyermekekre és serdülőkre gyakorolt lehetséges hosszú távú hatásaira vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat (lásd még 5.3 pont).

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekintett azon vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségétől, amelyekben Arimidex-szel kezelték a növekedési hormon-hiány (GHD – growth hormone deficiency) miatt alacsonynövécsű, testotoxícózisban, gynaecomastiában és McCune-Albright szindrómában szenvedő gyermekek egy vagy több alcsoportját (lásd 4.2 pont).

#### *Alacsonynövécs növekedési hormon-hiány következtében*

Egy randomizált, kettős-vak, multicentrikus vizsgálatban 52 növekedési hormon-hiányban szenvedő, serdülőkorú (11-16 éves) fiút kezeltek 12-36 hónapon keresztül napi 1 mg Arimidex-szel vagy placebóval, növekedési hormonnal kombinálva. Csak 14 anasztrozollal kezelt beteg fejezte be a 36 hónapos vizsgálatot.

Nem volt statisztikai szempontból jelentős különbség a placebóhoz képest a növekedésre vonatkozó paraméterekben: a várható felnőttkori testmagasságban, a testmagasságban, a magasság standard deviációs pontértékében (SDS – standard deviation score) és a növekedés sebességében. A végleges testmagasságra vonatkozó adatok nem álltak rendelkezésre. Noha a kezelt gyermekek száma túl alacsony volt ahhoz, hogy megbízható következtetéseket lehessen levonni a biztonságosságra vonatkozóan, az anasztrozol-karon a placebóhoz képest megemelkedett a csonttörések aránya, és a csont ásványianyag-sűrűségének csökkenése irányába mutató tendencia volt tapasztalható.

#### *Testotoxícózis*

Egy nyílt, nem összehasonlító, multicentrikus vizsgálatban 14, Arimidex és bicalutamid kombinációval kezelt, testotoxícózisiként is ismert familiáris, férfiakra korlátozódó pubertás praecox-ban szenvedő fiúbeteg (2 és 9 éves kor között) vizsgáltak. Az elsődleges cél a 12 hónapos kombinációs kezelés hatásosságának és biztonságosságának felmérése volt. A 14 bevont beteg közül tizenhárom fejezte be a 12 hónapos kombinációs terápiát (egy beteg kiesett a követés során). Tizenkét-hónapos kezelést követően a növekedés mértékében nem mutatkozott jelentős különbség a vizsgálatba lépést megelőző 6 hónapban mért növekedés mértékéhez képest.

#### *Gynaecomastia vizsgálatok*

A 0006-os vizsgálat randomizált, kettős-vak, multicentrikus vizsgálat volt, amelybe 80 serdülő (11 és 18 év közötti) fiút vontak be, akiknél a gynaecomastia több mint 12 hónapja fennállt, és akiket napi 1 mg Arimidex-szel vagy placebóval kezeltek legfeljebb 6 hónapig. Nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az Arimidex-szel kezelt csoport és a placebo-csoport között azon betegek számában, akiknek az emlőtérfogata 6 hónapos kezelés után 50%-kal vagy annál nagyobb mértékben csökkent.

A 0001-es vizsgálat nyílt, többdózisú farmakokinetikai vizsgálat volt, ahol napi 1 mg Arimidexet adagoltak 36 serdülő fiúnak, akiknél a gynaecomastia 12 hónapnál rövidebb ideje állt fenn. A másodlagos cél azon betegek arányának meghatározása volt, akiknél a kiinduláshoz képest a mindkét emlőre kalkulált gynaecomastia mértékének csökkenése legalább 50%-os volt a 6 hónapos vizsgálati kezelés után; valamint a tolerabilitás és a biztonságosság. 50%-os vagy annál nagyobb mértékű emlőtérfogat-csökkenés a fiúk 56%-ánál (20/36) volt látható 6 hónap után.

#### *McCune-Albright szindróma vizsgálat*

A 00046-os számú nemzetközi, multicentrikus, nyílt, feltáró vizsgálat volt 28 (2 és 10 év közötti) McCune-Albright szindrómában (MAS) szenvedő leánygyermek részvételével. Az elsődleges cél napi 1 mg Arimidex biztonságosságának és hatásosságának értékelése volt MAS-ban szenvedő betegeknél. A vizsgálati kezelés hatékonysága azon betegek arányán alapult, akikre teljesültek a hüvelyi vérzésre, csont-életkorra és a növekedési sebességre meghatározott kritériumok. A kezelés alatt nem tapasztaltak statisztikailag szignifikáns változást a hüvelyi vérzések gyakoriságában. Nem volt statisztikailag szignifikáns változás a Tanner-stádiumokban és az átlagos petefészek- és méhtérfogatban. Nem volt statisztikailag szignifikáns változás a csontosodás előrehaladásának ütemében, összehasonlítva a kiinduláskor megfigyelttel. A növekedés mértéke (cm/év) szignifikánsan csökkent ( $p < 0,05$ ) a kezelés előtti állapothoz képest 12 hónapon át, valamint a kezelés előtti állapot és a második 6 hónap (7-12. hónap) vonatkozásában is.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

Az anasztrozol gyorsan felszívódik, és a maximális plazmakoncentrációk általában a beadás után 2 órán belül kialakulnak (éhezéssel körülmények között). Az étel enyhén csökkenti a felszívódás sebességét, de a mértékét nem. A felszívódás sebességének csekély változásától nem várható, hogy klinikailag szignifikáns hatást gyakorolna a naponta egyszer adott Arimidex tablettára „steady state” plazmakoncentrációjára. 7 napig történő alkalmazás után éri el a plazma anasztrozol-koncentrációja a „steady state” koncentráció 90-95%-át és az akkumuláció 3-4-szeres. Nincs bizonyíték az anasztrozol farmakokinetikai paramétereinek idő- vagy dózisfüggésére.

Az anasztrozol farmakokinetikája független a posztmenopauzában lévő nők életkorától.

### Eloszlás

Az anasztrozol csak 40%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

### Elimináció

Az anasztrozol lassan eliminálódik, plazma eliminációs felezési ideje 40-50 óra. Az anasztrozol nagymértékben metabolizálódik a posztmenopauzában lévő nőkben, a dózisonak kevesebb mint 10%-a választódik ki a vizeletben változatlanul, a beadástól számított 72 órán belül. Az anasztrozol N-dealkiláción, hidroxiláción és glükuronidáción keresztül metabolizálódik. A metabolitok elsődlegesen a vizelettel választódnak ki. A triazol, az anasztrozol fő metabolitja a plazmában, nem gátolja az aromatáz enzimet.

### Vese- és májkárosodás

Az anasztrozol látszólagos clearance-e (Cl/F) orális alkalmazást követően körülbelül 30%-kal volt alacsonyabb stabil májcirrhosisban szenvedő önkénteseknél, mint a kontroll-csoport esetén (1033IL/0014 számú vizsgálat). Más vizsgálatokban viszont az anasztrozol plazmakoncentrációi stabil májcirrhosisban szenvedő önkénteseknél az egészséges önkénteseknél megfigyelt tartományban maradtak. A hosszú távú hatásossági vizsgálatokban a májkárosodásban szenvedő betegek esetén megfigyelt anasztrozol plazmakoncentráció-értékek a májkárosodásban nem szenvedő betegekénél tapasztalt tartományba estek.

Az anasztrozol látszólagos clearance-e (Cl/F) orális alkalmazást követően nem változott súlyos vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (GFR < 30%) a 1033IL/0018 számú vizsgálatban, amely összhangban van azzal a ténnyel, hogy az anasztrozol elsősorban a metabolizmussal ürül. A hosszú távú hatásossági vizsgálatokban a vesekárosodásban szenvedő betegek esetén megfigyelt anasztrozol plazmakoncentráció-értékek a vesekárosodásban nem szenvedő betegekénél tapasztalt tartományba estek. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén az Arimidex alkalmazásakor elővigyázatossággal kell eljárni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### Gyermekepopuláció

A serdülőkori gynaecomastiában szenvedő fiúknál (10-17 éves) az anasztrozol gyorsan felszívódott, nagyfokú eloszlást mutatott és lassan eliminálódott, kb. 2 napos felezési idővel. Lányoknál (3-10 éves) az anasztrozol clearance-e alacsonyabb volt, expozíciója pedig nagyobb, mint az idősebb fiúknál. Az anasztrozol leányoknál nagyfokú eloszlást mutatott és lassan eliminálódott.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem-klinikai adatok nem tártak fel speciális humán kockázatot a hagyományos biztonsági farmakológiai, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenezistoxicitási, reprodukciós toxicitási vizsgálatok alapján a jelzett populációban.

### Akut toxicitás:

Állatkísérletekben csak magas dózisok esetén volt tapasztalható toxicitás. Rágcsálókön végzett akut toxicitási vizsgálatokban a letális dózis (középérték) orális adagolás esetén meghaladta a 100 mg/ttkg/nap, intraperitoneális adagoláskor pedig az 50 mg/ttkg/nap értéket. Kutyán végzett akut toxicitási vizsgálatban az orális letális dózis középértéke meghaladta a 45 mg/ttkg/nap értéket.

#### Krónikus toxicitás:

Állatkísérletekben nemkívánatos hatásokat csak magas dózisok esetén tapasztaltak. Többszörös dózisu toxicitási vizsgálatokat patkányokon és kutyákon végeztek. Hatástalansági szintet nem állapítottak meg, azok a hatások, melyeket alacsony (1 mg/ttkg/nap), illetve közepes (kutyá 3 mg/ttkg/nap, patkány 5 mg/ttkg/nap) adagok alkalmazásakor figyeltek meg, az anasztrozol farmakológiai illetve enziminduktív hatásának következményei voltak, és szignifikáns toxikus, ill. degeneratív elváltozásokkal nem társultak.

#### Mutagenitás:

Genetikai toxikológiai vizsgálatok alapján az anasztrozol nem mutatott mutagén ill. clastogén hatást.

#### Reproduktív toxikológia:

Egy fertilitási vizsgálatban elválasztott hím patkányoknak orálisan adagoltak ivóvízben 50 vagy 400 mg/l anasztrozolt 10 héten keresztül. A mért átlagos plazmakoncentráció 44,4 ( $\pm 14,7$ ) ng/ml, illetve 165 ( $\pm 90$ ) ng/ml volt. A párzási mutatókat mindkét dóziscsoportban hátrányosan befolyásolta, míg a fertilitás csökkenése csak a 400 mg/l dózisszintnél volt bizonyított. A csökkenés átmeneti volt, mivel a 9 hetes kezelésmentes felépülési szakaszt követően mind a párzási, mind a fertilitási mutatók hasonlóak voltak a kontroll-csoport értékeihez.

Az orálisan alkalmazott anasztrozol 1 mg/ttkg/nap dózisban nőstény patkányon nagy gyakorisággal okozott terméketlenséget, és 0,02 mg/ttkg/nap dózisban megnövekedett pre-implantációs veszteséget. Ezek a hatások klinikailag releváns dózisoknál jelentkeztek. A férfiakra gyakorolt hatást sem lehet kizárni. Ezek a készítmény farmakológiai hatásának tulajdoníthatók, és a hatóanyag megvonását követően 5 héttel teljesen megszűntek.

Teratogén hatást az anasztrozol a terhes patkányoknak 1,0 mg/ttkg/nap, terhes nyulaknak 0,2 mg/ttkg/nap adagban orálisan alkalmazva nem okozott. A kifejlődött elváltozások (placenta-megnagyobbodás patkányokban és vetelés nyulakban) a gyógyszer farmakológiai hatásának következményei voltak.

Azon patkány-alomból származó egyedek túlélése, amelyeknél az anyaállat 0,02 mg/ttkg/nap vagy magasabb adag anasztrozolt kapott (a terhesség 17. napjától a szülést követő 22. napig), rendellenesen alakult. Ezek a hatások a hatóanyagnak a szülésre gyakorolt farmakológiai hatásával hozhatók összefüggésbe. Az anyai anasztrozol-kezelésnek tulajdonítható nemkívánatos hatás nem jelentkezett az elsőgenerációs utódok viselkedésében és reproduktív hatékonyságában.

#### Karcinogenitás

Egy kétéves, patkányokon végzett onkogenitási vizsgálat szerint a nőstényeken jelentkező hepatikus neoplazmák és stromális uterus polypok, valamint hímegekben jelentkező thyroid adenomák gyakorisága csak magasabb dózis esetén (25 mg/ttkg/nap) növekedett meg. Ezek a változások olyan dózisonál fordultak elő, mely a humán terápiában alkalmazott adagnál 100-szor magasabb expozíciót jelent, így a humán anasztrozol-kezelés szempontjából nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Egy kétéves egér onkogenitási vizsgálatban jóindulatú petefészek tumorok indukcióját figyelték meg, valamint a limforetikuláris neoplazmák előfordulási gyakoriságának zavarát (kevesebb hisztiocitás szarkóma a nőstényeknél, és több halál a limfómák következtében). Ezeket az aromataz gátlás

egér-specifikus hatásainak tekintik, és klinikailag nem relevánsak az anasztrozollal kezelt betegekre vonatkozóan.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Laktóz-monohidrát  
Povidon  
Karboximetil-keményítő-nátrium  
Magnézium-sztearát  
Hipromellóz  
Makrogol 300  
Titán-dioxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

28 db vagy 84 db filmtabletta PVC/AL buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**Megjegyzés:** ✘

**Osztályozás:** II./2 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca Kft.,  
1113 Budapest, Bocskai út 134-146.  
Magyarország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

OGYI-T-5682/01 (28 db)  
OGYI-T-5682/02 (84 db)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2002. november 28.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2013. április 03.