

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Arimidex 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg αναστροζόλης.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 93 mg μονοϋδρικής λακτόζης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περίπου 6,1 mm μαρκαρισμένα με 'A' στη μία πλευρά και 'Adx1' στην άλλη πλευρά.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Arimidex ενδείκνυται για την:

- Θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς προχωρημένο καρκίνο του μαστού.
- Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό ως προς του ορμονικούς υποδοχείς πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού.
- Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει για 2 έως 3 έτη επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Arimidex για ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων είναι ένα δισκίο του 1 mg μία φορά την ημέρα.

Για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού, η συνιστώμενη διάρκεια της επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας είναι 5 έτη.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Arimidex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η χορήγηση του Arimidex πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4 και 5.2).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Τρόπος χορήγησης

Το Arimidex πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Arimidex αντενδείκνυται σε:

- εγκύους ή γυναίκες που θηλάζουν
- ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην αναστροζόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Το Arimidex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η εμμηνοπαυση πρέπει να καθορίζεται βιοχημικά (ωχρινοποιητική ορμόνη [LH], ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη [FSH] και/ή επίπεδα οιστραδιόλης) σε όποια ασθενή υπάρχει αμφιβολία για την εμμηνοπαυσιακή της κατάσταση. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του Arimidex με ανάλογα της εκλυτικής της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH).

Η συγχορήγηση ταμοξιφαίνης ή θεραπειών που περιλαμβάνουν οιστρογόνα μαζί με το Arimidex πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να μειώσει τη φαρμακολογική του δράση (βλέπε παράγραφο 4.5 και 5.1).

#### Επίδραση στην οστική πυκνότητα

Καθώς το Arimidex μειώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε μεταλλικά άλατα, που πιθανόν συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλέπε παράγραφο 4.8).

Γυναίκες με οστεοπόρωση ή με κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να υποβάλλονται σε τυπική εκτίμηση της οστικής τους πυκνότητας σε μεταλλικά άλατα πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτικά διαστήματα στη συνέχεια. Η θεραπεία ή προφύλαξη από την οστεοπόρωση πρέπει να αρχίσει, αν απαιτείται και να παρακολουθείται προσεκτικά. Η χρήση ειδικών θεραπειών, π.χ. διφωσφονικών, μπορεί να σταματήσει την περαιτέρω απώλεια του οστικού περιεχομένου σε μεταλλικά άλατα που προκαλείται από το Arimidex σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και θα μπορούσε να εξετασθεί (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Arimidex δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η έκθεση στην αναστροζόλη μπορεί να είναι αυξημένη σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Η χορήγηση Arimidex σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.2). Η

θεραπεία πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Το Arimidex δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η έκθεση στην αναστροζόλη δεν είναι αυξημένη σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GRF<30 ml/λεπτό, βλέπε παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η χορήγηση Arimidex πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Arimidex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αποδειχθεί σε αυτήν την ομάδα ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Arimidex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αγόρια με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης επιπλέον της θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Στην κεντρική κλινική δοκιμή, δεν αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα και δεν τεκμηριώθηκε η ασφάλεια (βλέπε παράγραφο 5.1). Καθώς η αναστροζόλη μειώνει τα επίπεδα της οιστραδιόλης, το Arimidex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κορίτσια με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης επιπλέον της θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας σε παιδιά και εφήβους.

#### Υπερευαισθησία στη λακτόζη

Αυτό το προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η αναστροζόλη αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος (CYP) 1A2, 2C8/9 και 3A4 *in vitro*. Κλινικές μελέτες με αντιτυρίνη και βαρφαρίνη έδειξαν ότι η αναστροζόλη σε δόση 1 mg δεν ανέστειλε σημαντικά τον μεταβολισμό της αντιτυρίνης και της R- και S- βαρφαρίνης, υποδεικνύοντας ότι η συγχορήγηση του Arimidex με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα CYP.

Δεν έχουν ταυτοποιηθεί τα ένζυμα που μετέχουν στον μεταβολισμό της αναστροζόλης. Η σιμετιδίνη, ένας ασθενής μη-ειδικός αναστολέας των ενζύμων CYP, δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις της αναστροζόλης στο πλάσμα. Η επίδραση ισχυρών αναστολέων των ενζύμων CYP είναι άγνωστη.

Μια ανασκόπηση της βάσης δεδομένων ασφαλείας από τις κλινικές δοκιμές δεν απεκάλυψε στοιχεία κλινικά σημαντικής αλληλεπίδρασης σε ασθενείς υπό θεραπεία με Arimidex οι οποίοι ελάμβαναν συγχρόνως άλλα συνήθως συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα διφωσφονικά (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση ταμοξιφαίνης ή θεραπειών που περιλαμβάνουν οιστρογόνα μαζί με Arimidex πρέπει να αποφεύγεται καθώς μπορεί να μειώσει τη φαρμακολογική του δράση (βλέπε παράγραφο 4.5 και 5.1).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Arimidex σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Το Arimidex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του Arimidex κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Το Arimidex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Arimidex στη γονιμότητα των ανθρώπων δεν έχουν μελετηθεί. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Arimidex δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά τη χρήση του Arimidex έχει αναφερθεί αδυναμία και υπνηλία και πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων για όσο διάστημα αυτά τα συμπτώματα επιμένουν.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές, μελέτες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ή αυθόρμητες αναφορές. Εκτός εάν καθορίζεται αλλιώς, οι κατηγορίες συχνότητας υπολογίστηκαν από τον αριθμό των ανεπιθύμητων συμβαμάτων που αναφέρθηκαν σε μία μεγάλη μελέτη φάσης III που διεξήχθη σε 9.366 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί 5 έτη (μελέτη Arimidex, Ταμοξφαίνη, Μεμονωμένα ή σε Συνδυασμό [ATAC]).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατατάσσονται σύμφωνα με τη συχνότητα και την Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα. Οι κατηγορίες των συχνοτήτων ορίζονται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κεφαλαλγία, εξάψεις, ναυτία, εξάνθημα, αρθραλγία, δυσκαμψία αρθρώσεων, αρθρίτιδα και αδυναμία.

##### **Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα**

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά Οργανικό Σύστημα και συχνότητα</b>		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία Υπερχοληστερολαιμία
	Όχι συχνές	Υπερασβεστιαμία (με ή χωρίς αύξηση της παραθυρεοειδούς ορμόνης)
Διαταραχές του νευρικού	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία

συστήματος	Συχνές	Υπνηλία Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα* Διαταραχές αισθητικότητας (συμπεριλαμβανομένων παραισθησίας, απώλειας γεύσης και αλλοίωσης της γεύσης).
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Εξάψεις
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Συχνές	Διάρροια Έμετος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αυξήσεις στην αλκαλική φωσφατάση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
	Όχι συχνές	Αυξήσεις στην γ-GT και χολερυθρίνη Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα
	Συχνές	Τριχόπτωση (αλωπεκία) Αλλεργικές αντιδράσεις
	Όχι συχνές	Κνίδωση
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα Αναφυλακτοειδής αντίδραση Δερματική αγγειίτιδα (περιλαμβανομένων ορισμένων αναφορών πορφύρας Henoch- Schönlein)**
	Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία/δυσκαμψία αρθρώσεων Αρθρίτιδα Οστεοπόρωση
	Συχνές	Οστικός πόνος Μυαλγία
	Όχι συχνές	Εκτινασσόμενος δάκτυλος
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Ξηρότητα του κόλπου Κολπική αιμορραγία***
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Αδυναμία

\* Συμβάματα Συνδρόμου Καρπιαίου Σωλήνα έχουν αναφερθεί σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με Arimidex σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με ταμοξιφαίνη, σε κλινικές δοκιμές. Εντούτοις, η πλειονότητα των συμβαμάτων αυτών εμφανίστηκαν σε ασθενείς με αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της κατάστασης.

\*\* Καθώς η δερματική αγγειίτιδα και η πορφύρα Henoch- Schönlein δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη ATAC, η κατηγορία συχνότητας αυτών των συμβαμάτων μπορεί να θεωρηθεί ως «Σπάνιες» ( $\geq 0,01\%$  και  $< 0,1\%$ ) σύμφωνα με τη χειρότερη τιμή της σημειακής εκτίμησης.

\*\*\* Έχει αναφερθεί συχνά κολπική αιμορραγία, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την αλλαγή από την τρέχουσα ορμονική θεραπεία στη θεραπεία με Arimidex. Εάν η αιμορραγία επιμένει, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο περαιτέρω ελέγχου.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων συμβαμάτων στην μελέτη ATAC μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 68 μηνών,

ανεξάρτητα από την αιτιότητα, που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τη θεραπεία της μελέτης και έως 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης.

**Πίνακας 2 Προκαθορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της μελέτης ATAC**

Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Arimidex (N=3.092)	Ταμοξιφαίνη (N=3.094)
Εξάψεις	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Αρθραλγίες / Δυσκαμψία αρθρώσεων	1.100 (35,6%)	911 (29,4%)
Διαταραχές της διάθεσης	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Κόπωση / καταβολή	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Ναυτία και έμετος	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Κατάγματα	315(10,2%)	209 (6,8%)
Κατάγματα της σπονδυλικής στήλης, ισχίου, ή καρπού / κατάγματα Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Κατάγματα καρπού/ κατάγματα Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Κατάγματα σπονδυλικής στήλης	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Κατάγματα ισχίου	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Καταρράκτης	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Κολπική αιμορραγία	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσος	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Στηθάγχη	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Στεφανιαία διαταραχή	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ισχαιμία του μυοκαρδίου	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Κολπικές εκκρίσεις	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Οποιοδήποτε φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Εν τω βάθει φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής εμβολής	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Καρκίνος ενδομητρίου	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Παρατηρήθηκαν συχνότητες καταγμάτων 22 ανά 1.000 έτη ασθενών και 15 ανά 1.000 έτη ασθενών για τις ομάδες του Arimidex και της ταμοξιφαίνης, αντίστοιχα, μετά από μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης 68 μηνών. Η συχνότητα καταγμάτων που παρατηρήθηκε για το Arimidex είναι παρόμοια με το εύρος που αναφέρεται σε αντιστοιχισμένους ηλικιακά πληθυσμούς μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η συχνότητα εμφάνισης της οστεοπόρωσης ήταν 10,5% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Arimidex και 7,3% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

Δεν έχει προσδιοριστεί εάν τα ποσοστά καταγμάτων και οστεοπόρωσης που παρατηρήθηκαν στην ATAC σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με Arimidex αντικατοπτρίζουν μία προστατευτική επίδραση της ταμοξιφαίνης, μία ειδική επίδραση του Arimidex ή και τα δύο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς.

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ.: +30 21 32040380/337  
Φαξ: +30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία από τυχαία υπερδοσολογία. Σε μελέτες σε ζώα, η αναστροζόλη εμφάνισε χαμηλή οξεία τοξικότητα. Έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές με διάφορες δοσολογίες Arimidex, έως 60 mg σε μία εφάπαξ δόση σε υγιείς άρρενες εθελοντές και έως 10 mg ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Αυτές οι δοσολογίες ήταν καλά ανεκτές. Δεν έχει τεκμηριωθεί η εφάπαξ δόση Arimidex που οδηγεί σε συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική.

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να έχουν ληφθεί πολλαπλά σκευάσματα. Εάν η ασθενής βρίσκεται σε εγρήγορση, μπορεί να προκληθεί έμετος. Η αιμοδιύλιση μπορεί να βοηθήσει, επειδή το Arimidex δε συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένου του συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση της ασθενούς.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς ενζύμων, κωδικός ATC: L02BG03

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Arimidex είναι ένας ισχυρός και σε μεγάλο βαθμό εκλεκτικός μη-στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η οιστραδιόλη προέρχεται κυρίως από τη μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη μέσω του συμπλέγματος του ενζύμου αρωματάση, σε περιφερικούς ιστούς. Η οιστρόνη στην συνέχεια μετατρέπεται σε οιστραδιόλη. Η ελάττωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης εμφανίζει ευεργετική επίδραση σε γυναίκες με καρκίνο μαστού. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το Arimidex σε ημερήσια δόση 1 mg προκάλεσε καταστολή της οιστραδιόλης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%, όπως προέκυψε από έλεγχο με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας.

Το Arimidex δεν εμφανίζει προγεστογονική, ανδρογονική ή οιστρογονική δράση.

Ημερήσιες δόσεις Arimidex έως 10 mg δεν έχουν καμία επίδραση στην απέκκριση της κορτιζόλης ή της αλδοστερόνης, οι οποίες μετρήθηκαν πριν ή μετά από τη συνηθισμένη δοκιμασία διέγερσης της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH). Επομένως, δεν απαιτείται η χορήγηση υποκατάστασης κορτικοειδών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### Προχωρημένος καρκίνος του μαστού

#### *Θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού*

Δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες παρόμοιου σχεδιασμού (Μελέτη 1033IL/0030 και Μελέτη 1033IL/0027) πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα του Arimidex συγκριτικά με την ταμοξифαίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε θετικό ή άγνωστης κατάστασης ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συνολικά 1.021 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 1 mg Arimidex μία φορά την ημέρα ή 20 mg ταμοξифαίνη μία φορά την ημέρα. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και για τις δύο δοκιμές ήταν ο χρόνος έως την πρόοδο του όγκου, το αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης του όγκου και η ασφάλεια.

Για τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, η Μελέτη 1033IL/0030 έδειξε ότι το Arimidex είχε στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της ταμοξифαίνης για το χρόνο έως την πρόοδο του όγκου (Λόγος κινδύνου (Hazard Ratio) 1,42, 95% Διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) [1,11, 1,82], Διάμεσος χρόνος μέχρι την πρόοδο του όγκου 11,1 και 5,6 μήνες για το Arimidex και την ταμοξифαίνη αντίστοιχα,  $p=0,006$ ). Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου ήταν παρόμοιο για το Arimidex και την ταμοξифαίνη. Η Μελέτη 1033IL/0027 έδειξε ότι το Arimidex και η ταμοξифαίνη είχαν παρόμοια ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου και χρόνο έως την πρόοδο του όγκου. Τα αποτελέσματα από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία υποστήριζαν τα αποτελέσματα των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας. Υπήρξαν πολλοί λίγοι θάνατοι στις ομάδες θεραπείας των δύο δοκιμών για να μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τις διαφορές συνολικής επιβίωσης.

#### *Θεραπεία δεύτερης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού*

Το Arimidex μελετήθηκε σε δύο ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (Μελέτη 0004 και Μελέτη 0005) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού οι οποίες παρουσίασαν πρόοδο της ασθένειας ύστερα από θεραπεία με ταμοξифαίνη είτε για προχωρημένο είτε για πρώιμο καρκίνο του μαστού. Συνολικά 764 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε μία ημερήσια δόση 1 mg ή 10 mg Arimidex ή οξική μεγεστρόλη 40 mg τέσσερις φορές την ημέρα. Ο χρόνος μέχρι την πρόοδο του όγκου και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν οι κύριες μεταβλητές αποτελεσματικότητας. Επίσης, υπολογίστηκαν το ποσοστό της παρατεταμένης (περισσότερο από 24 εβδομάδες) σταθεροποίησης της νόσου, το ποσοστό προόδου της νόσου και η επιβίωση. Και στις δύο μελέτες δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο σκέλη της θεραπείας ως προς κάθε μία από τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας.

### Επικουρική θεραπεία για ασθενείς με πρώιμο, θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού

Σε μια μεγάλη μελέτη φάσης III που διεξήχθη σε 9.366 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγχειρίσιμο καρκίνο του μαστού, και οι οποίες έλαβαν θεραπεία επί 5 χρόνια (βλέπε παρακάτω), το Arimidex αποδείχθηκε στατιστικά ανώτερο της ταμοξифαίνης ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε στην ελεύθερη νόσου επιβίωση υπέρ του Arimidex σε σύγκριση με την ταμοξифαίνη, για τον θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς πληθυσμό ο οποίος προσδιορίστηκε προοπτικά.

**Πίνακας 3 ATAC περίληψη καταληκτικών σημείων: τελική ανάλυση 5-ετούς θεραπείας**

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αριθμός συμβαμάτων (συχνότητα)			
	Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία		Θετικός ως προς την κατάσταση ορμονικών υποδοχέων πληθυσμός	
	Arimidex (N=3.125)	Ταμοξιφαίνη (N=3.116)	Arimidex (N=2.618)	Ταμοξιφαίνη (N=2.598)
<b>Ελεύθερη νόσου επιβίωση<sup>α</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Λόγος κινδύνου	0,87		0,83	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,78 έως 0,97		0,73 έως 0,94	
Τιμή p	0,0127		0,0049	
<b>Ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση<sup>β</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Λόγος κινδύνου	0,94		0,93	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,83 έως 1,06		0,80 έως 1,07	
Τιμή p	0,2850		0,2838	
<b>Χρόνος μέχρι την υποτροπή<sup>γ</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Λόγος κινδύνου	0,79		0,74	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,70 έως 0,90		0,64 έως 0,87	
Τιμή p	0,0005		0,0002	
<b>Χρόνος μέχρι την απομακρυσμένη υποτροπή<sup>δ</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Λόγος κινδύνου	0,86		0,84	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,74 έως 0,99		0,70 έως 1,00	
Τιμή p	0,0427		0,0559	
<b>Πρωτοπαθής καρκίνος ετερόπλευρου μαστού</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Λόγος πιθανοτήτων	0,59		0,47	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,39 έως 0,89		0,30 έως 0,76	
Τιμή p	0,0131		0,0018	
<b>Συνολική επιβίωση<sup>ε</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Λόγος κινδύνου	0,97		0,97	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,85 έως 1,12		0,83 έως 1,14	
Τιμή p	0,7142		0,7339	

α Η ελεύθερη νόσου επιβίωση περιλαμβάνει όλα τα επεισόδια υποτροπής και ορίζεται ως το πρώτο περιστατικό τοπικο-περιοχικής υποτροπής, ετερόπλευρου νέου καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου (οποιασδήποτε αιτιολογίας).

β Η ελεύθερη απομακρυσμένης υποτροπής επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο περιστατικό απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου (οποιασδήποτε αιτιολογίας).

γ Ο χρόνος μέχρι την υποτροπή ορίζεται ως το πρώτο περιστατικό τοπικο-περιοχικής υποτροπής, νέου καρκίνου του ετερόπλευρου μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου λόγω του καρκίνου του μαστού.

δ Ο χρόνος μέχρι την απομακρυσμένη υποτροπή ορίζεται ως το πρώτο περιστατικό απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου λόγω του καρκίνου του μαστού.

ε Αριθμός (%) των ασθενών που έχουν πεθάνει.

Όταν το Arimidex συγχορηγήθηκε με ταμοξιφαίνη, δεν παρουσιάστηκαν πλεονεκτήματα στην αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την ταμοξιφαίνη σε όλους τους ασθενείς καθώς και

στον θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς πληθυσμό. Αυτό το σκέλος θεραπείας δε συνέχισε να συμμετέχει στη μελέτη.

Με μία επικαιροποιημένη ανάλυση με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 10 ετών, η μακροπρόθεσμη σύγκριση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με Arimidex συγκριτικά με την ταμοξιφαίνη έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τις προηγούμενες αναλύσεις.

Επικουρική θεραπεία του πρώιμου διηθητικού καρκίνου του μαστού σε θετικές ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη

Σε μία δοκιμή φάσης III της ερευνητικής ομάδας Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8 που διεξήχθη σε 2.579 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς πρώιμο καρκίνο του μαστού που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση με ή χωρίς ακτινοθεραπεία και χωρίς να λάβουν χημειοθεραπεία (βλέπε παρακάτω), η αλλαγή σε Arimidex μετά από 2 χρόνια επικουρικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη ήταν στατιστικά ανώτερη όσον αφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση συγκριτικά με την συνέχιση της θεραπείας με ταμοξιφαίνη, μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 24 μηνών.

**Πίνακας 4 Περίληψη καταληκτικών σημείων και αποτελεσμάτων της δοκιμής ABCSG 8**

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αριθμός συμβαμάτων (συχνότητα)	
	Arimidex (N=1.297)	Ταμοξιφαίνη (N=1.282)
<b>Ελεύθερη νόσου επιβίωση</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Λόγος κινδύνου	0,67	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,49 έως 0,92	
Τιμή p	0,014	
<b>Χρόνος μέχρι την υποτροπή</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Λόγος κινδύνου	0,53	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,35 έως 0,79	
Τιμή p	0,002	
<b>Χρόνος μέχρι την απομακρυσμένη υποτροπή</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Λόγος κινδύνου	0,52	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,31 έως 0,88	
Τιμή p	0,015	
<b>Νέος καρκίνος του ετερόπλευρου μαστού</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Λόγος πιθανοτήτων	0,46	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,19 έως 1,13	
Τιμή p	0,090	
<b>Συνολική επιβίωση</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Λόγος κινδύνου	0,96	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διάστημα εμπιστοσύνης	0,63 έως 1,46	
Τιμή p	0,840	

Δύο επιπλέον παρόμοιες δοκιμές (GABG/ARNO 95 και ITA), σε μία από τις οποίες οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε επέμβαση και χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και μία

συνδυασμένη ανάλυση των μελετών ABCSG 8 και GABG/ARNO 95, ενίσχυσαν τα αποτελέσματα αυτά.

Τα χαρακτηριστικά ασφάλειας του Arimidex σε αυτές τις 3 μελέτες ήταν σύμφωνα με τα γνωστά χαρακτηριστικά ασφάλειας που έχουν τεκμηριωθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο και θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού.

#### Οστική πυκνότητα σε μεταλλικά άλατα

Στην μελέτη φάσης III/IV (Μελέτη της Αναστροζόλης με το Διφωσφονικό Άλας Ρισεδρονάτη [SABRE]), 234 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο και θετικό ως προς τους ορμονικούς υποδοχείς καρκίνο του μαστού, οι οποίες προγραμματίστηκαν να λάβουν θεραπεία με Arimidex 1 mg/ημέρα, στρωματοποιήθηκαν σε ομάδες χαμηλού, μετρίου και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον υπάρχοντα κίνδυνο κατάγματος ευθραυστότητας. Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν η ανάλυση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας χρησιμοποιώντας μέθοδο διπλής απορροφησιομετρίας ακτίνων X (DEXA scanning). Όλες οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βιταμίνη D και ασβέστιο. Οι ασθενείς της ομάδας χαμηλού κινδύνου έλαβαν Arimidex ως μονοθεραπεία (N=42), οι ασθενείς της ομάδας μετρίου κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν με Arimidex και ρισεδρονάτη 35 mg μία φορά την εβδομάδα (N=77) ή Arimidex και εικονικό φάρμακο (N=77) και οι ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου έλαβαν Arimidex και ρισεδρονάτη 35 mg μία φορά την εβδομάδα (N=38). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά από την αρχική τιμή στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας σε 12 μήνες.

Η κύρια ανάλυση κατά το διάστημα των 12 μηνών έδειξε ότι οι ασθενείς που ήταν ήδη σε μέτριο έως υψηλό κίνδυνο κατάγματος ευθραυστότητας, δεν εμφάνισαν μείωση στην οστική τους πυκνότητα (εκτιμώμενης με την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας χρησιμοποιώντας DEXA scanning) όταν έλαβαν θεραπεία με Arimidex 1 mg/ημέρα σε συνδυασμό με ρισεδρονάτη 35 mg μία φορά την εβδομάδα. Επιπλέον, μία μείωση στην οστική πυκνότητα μεταλλικών αλάτων, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε στην ομάδα χαμηλού κινδύνου που έλαβε Arimidex 1 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία. Αυτά τα ευρήματα αντικατοπτρίζονται στη δευτερεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας η οποία ήταν η αλλαγή, από την αρχική τιμή της συνολικής οστικής πυκνότητας μεταλλικών αλάτων του ισχίου, σε 12 μήνες.

Αυτή η μελέτη παρέχει στοιχεία ότι η χρήση των διφωσφονικών μπορεί να εξετασθεί στην αντιμετώπιση πιθανής ελάττωσης οστικού περιεχομένου σε μεταλλικά άλατα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες έχουν προγραμματισθεί να λάβουν θεραπεία με Arimidex.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Arimidex δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς που μελετήθηκαν (βλέπε παρακάτω). Ο αριθμός των παιδιών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ήταν πολύ περιορισμένος ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα για την ασφάλεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις πιθανές μακροχρόνιες επιδράσεις της θεραπείας με Arimidex σε παιδιά και εφήβους (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Arimidex σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με βραχύ ανάστημα λόγω ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης (GHD), τεστοτοξίκωσης, γυναικομαστίας και συνδρόμου McCune-Albright (βλέπε παράγραφο 4.2).

*Βραχύ ανάστημα λόγω Ανεπάρκειας Αυξητικής Ορμόνης*

Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε 52 αγόρια στην εφηβεία (ηλικίας 11 έως 16 ετών συμπεριλαμβανομένων) με GHD που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 12 έως 36 μήνες με Arimidex 1 mg/ημέρα ή με εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με αυξητική ορμόνη. Μόνο 14 ασθενείς σε αναστροζόλη συμπλήρωσαν 36 μήνες.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές με το εικονικό φάρμακο ως προς τις σχετικές με την ανάπτυξη παραμέτρους του προβλεπόμενου ύψους στην ενηλικίωση, του ύψους, της τιμής τυπικής απόκλισης ύψους και της ταχύτητας ύψους. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα τελικού ύψους. Ενώ ο αριθμός των παιδιών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ήταν πολύ περιορισμένος ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα για την ασφάλεια, υπήρχε ένα αυξημένο ποσοστό καταγμάτων και μια τάση για μειωμένη οστική πυκνότητα μεταλλικών αλάτων στην ομάδα του Arimidex σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου.

#### *Τεστοτοξίκωση*

Μία ανοιχτή, μη-συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε 14 άνδρες ασθενείς (ηλικίας 2 έως 9 ετών) με οικογενή πρώιμη ήβη που αφορά αποκλειστικά άρρενες, επίσης γνωστή ως τεστοτοξίκωση, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνδυασμό Arimidex και βικαλουταμίδης. Ο αρχικός στόχος ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αυτής της συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής για 12 μήνες. Δεκατρείς από τους 14 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη συμπλήρωσαν τους 12 μήνες της συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής (ένας ασθενής απωλέσθηκε κατά την μετέπειτα παρακολούθηση). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ρυθμό ανάπτυξης μετά από 12 μήνες θεραπείας, σε σχέση με τον ρυθμό ανάπτυξης κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη.

#### *Μελέτες γυναικομαστίας*

Η Μελέτη 0006 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη από 82 αγόρια στην εφηβεία (ηλικίας 11-18 ετών συμπεριλαμβανομένων) που είχαν γυναικομαστία με διάρκεια μεγαλύτερη των 12 μηνών, που έλαβαν Arimidex 1 mg/ημέρα, ή εικονικό φάρμακο ημερησίως, για διάστημα έως 6 μηνών. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της ομάδας που ελάμβανε Arimidex 1 mg και της ομάδας που ελάμβανε εικονικό φάρμακο σε ότι αφορά στον αριθμό των ασθενών που είχαν 50% ή μεγαλύτερη μείωση στο συνολικό όγκο του μαστού μετά από θεραπεία 6 μηνών.

Η δοκιμή 0001 ήταν μία ανοικτή, πολλαπλής δόσης, φαρμακοκινητική μελέτη του Arimidex 1 mg/ημέρα σε 36 αγόρια στην εφηβεία που είχαν γυναικομαστία διάρκειας μικρότερη των 12 μηνών. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν να εκτιμηθεί η αναλογία των ασθενών με μειώσεις από την αρχική τιμή στον υπολογισμένο όγκο της γυναικομαστίας και των δύο μαστών σε συνδυασμό, τουλάχιστον 50% μεταξύ της 1<sup>ης</sup> ημέρας και μετά από 6 μήνες θεραπείας, καθώς και η ανεκτικότητα και η ασφάλεια του ασθενούς. Μια μείωση κατά 50% ή περισσότερο στο συνολικό όγκο του μαστού παρατηρήθηκε στο 56% (20/36) των αγοριών ύστερα από 6 μήνες.

#### *Μελέτη συνδρόμου McCune-Albright*

Η δοκιμή 0046 ήταν μία διεθνής, πολυκεντρική, ανοικτή διερευνητική δοκιμή του Arimidex σε 28 κορίτσια (ηλικίας 2 έως ≤10 ετών) με σύνδρομο McCune-Albright (MAS). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να εκτιμηθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Arimidex 1 mg/ημέρα σε ασθενείς με σύνδρομο McCune-Albright. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας βασίσθηκε στην αναλογία των ασθενών που πληρούσαν τα καθορισμένα κριτήρια που αναφέρονται στην κολπική αιμορραγία, οστική ηλικία και ταχύτητα ανάπτυξης. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στη συχνότητα των ημερών της κολπικής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στο στάδιο κατά Tanner, το μέσο όγκο της ωοθήκης, ή το μέσο όγκο της μήτρας. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στο ρυθμό αύξησης της οστικής ηλικίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε σύγκριση με το ρυθμό κατά τη διάρκεια της έναρξης της θεραπείας. Ο ρυθμός ανάπτυξης (σε εκατοστά/έτος) μειωνόταν σημαντικά

( $p < 0,05$ ) σε σχέση με το ρυθμό προ της θεραπείας όλο το διάστημα από το μήνα 0 έως το μήνα 12, και από το ρυθμό προ της θεραπείας στο διάστημα του δεύτερου 6-μήνου (από το μήνα 7 έως το μήνα 12).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η απορρόφηση της αναστροζόλης είναι ταχεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως μέσα σε δύο ώρες από τη χορήγηση (σε συνθήκες νηστείας). Η τροφή ελαττώνει λίγο τον ρυθμό, αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης. Η μικρή αλλαγή στον ρυθμό απορρόφησης δεν αναμένεται να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μια δόση Arimidex ημερησίως. Περίπου το 90 έως 95% της συγκέντρωσης της αναστροζόλης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 7 ημερήσιες δόσεις, και η συσσώρευση είναι 3πλάσια έως 4πλάσια. Δεν υπάρχουν στοιχεία για εξάρτηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της αναστροζόλης από τον χρόνο ή τη δόση.

Η φαρμακοκινητική της αναστροζόλης είναι ανεξάρτητη από την ηλικία στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες.

### Κατανομή

Η αναστροζόλη συνδέεται μόνο σε ποσοστό 40% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Αποβολή

Η αναστροζόλη αποβάλλεται αργά με χρόνο ημίσειας ζωής κάθαρσης από το πλάσμα 40 έως 50 ώρες. Η αναστροζόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες και λιγότερο από 10% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα αναλλοίωτη μέσα σε 72 ώρες από τη χορήγηση. Ο μεταβολισμός της αναστροζόλης γίνεται με N-απαλκυλίωση, υδροξυλίωση και γλυκουρονιδίωση. Οι μεταβολίτες αποβάλλονται πρωταρχικά από τα ούρα. Η τριαζόλη, ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα, δεν αναστέλλει την αρωματάση.

### Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της αναστροζόλης μετά από του στόματος χορήγηση, ήταν περίπου 30% χαμηλότερη σε εθελοντές με σταθερή κίρρωση του ήπατος σε σύγκριση με αντιστοιχισμένα άτομα της ομάδας ελέγχου (Μελέτη 1033IL/0014). Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της αναστροζόλης στο πλάσμα σε εθελοντές με κίρρωση του ήπατος ήταν εντός του εύρους των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται σε φυσιολογικά άτομα σε άλλες δοκιμές. Οι συγκεντρώσεις της αναστροζόλης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων δοκιμών αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ήταν εντός του εύρους των συγκεντρώσεων της αναστροζόλης στο πλάσμα που παρατηρούνται σε ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της αναστροζόλης μετά από του στόματος χορήγηση, δεν μεταβλήθηκε σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR <30ml/λεπτό) στη Μελέτη 1033IL/0018, κάτι που συμφωνεί με το γεγονός ότι η αναστροζόλη αποβάλλεται πρωταρχικά μέσω μεταβολισμού. Οι συγκεντρώσεις της αναστροζόλης στο πλάσμα που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μακροχρόνιων δοκιμών αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήταν εντός του εύρους των συγκεντρώσεων της αναστροζόλης στο πλάσμα που παρατηρούνται σε ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η χορήγηση του Arimidex πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4)

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε αγόρια με εφηβική γυναικομαστία (10-17 ετών), η απορρόφηση της αναστροζόλης ήταν ταχεία, η κατανομή ήταν ευρεία, και η αποβολή ήταν αργή με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ημέρες. Η κάθαρση της αναστροζόλης ήταν χαμηλότερη σε κορίτσια (3-10 ετών) από ότι στα μεγαλύτερα σε ηλικία αγόρια και η έκθεση υψηλότερη. Στα κορίτσια η κατανομή της αναστροζόλης ήταν ευρεία και η αποβολή ήταν αργή.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό.

#### Οξεία τοξικότητα

Σε μελέτες σε ζώα, τοξικότητα παρατηρήθηκε μόνο σε υψηλές δόσεις. Σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε τρωκτικά, η διάμεση θανατηφόρος δόση αναστροζόλης ήταν μεγαλύτερη από 100 mg/kg/ημέρα μετά από χορήγηση από το στόμα και μεγαλύτερη από 50 mg/kg/ημέρα μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση. Σε μια μελέτη οξείας τοξικότητας σε σκύλους, μετά από χορήγηση από το στόμα, η διάμεση θανατηφόρος δόση ήταν μεγαλύτερη από 45 mg/kg/ημέρα.

#### Χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες σε ζώα, ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν μόνο σε υψηλές δόσεις. Τοξικολογικές μελέτες πολλαπλών δόσεων πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και σκύλους. Στις τοξικολογικές μελέτες δεν καθορίστηκαν τα επίπεδα αναστροζόλης που δεν είχαν καμία επίδραση, αλλά οι επιδράσεις αυτές που παρατηρήθηκαν σε χαμηλές δόσεις (1 mg/kg/ημέρα) και σε μεσαίες δόσεις (σκύλος 3 mg/kg/ημέρα, αρουραίος 5 mg/kg/ημέρα), συσχετίστηκαν είτε με τις φαρμακολογικές ιδιότητες της αναστροζόλης είτε με τις ιδιότητές της ως επαγωγέα ενζύμων, και δεν συνοδεύονταν από σημαντικές τοξικές ή εκφυλιστικές αλλαγές.

#### Μεταλλαξιγένεση

Γενετικές τοξικολογικές μελέτες δείχνουν ότι η αναστροζόλη δεν είναι μεταλλαξιγόνο ούτε κλαστογόνο.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτη γονιμότητας απογαλακτισμένοι αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν από του στόματος 50 ή 400 mg/l αναστροζόλης μέσω του πόσιμου νερού τους για 10 εβδομάδες. Η μετρηθείσα μέση συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml και 165 ( $\pm$  90) ng/ml, αντίστοιχα. Οι δείκτες ζευγαρώματος επηρεάστηκαν ανεπιθύμητα και στις δύο δοσολογικές ομάδες, ενώ η μείωση της γονιμότητας ήταν εμφανής μόνο στο δοσολογικό επίπεδο των 400 mg/l. Η μείωση ήταν παροδική καθώς όλες οι παράμετροι ζευγαρώματος και γονιμότητας ήταν παρόμοιες με τις τιμές της ομάδας ελέγχου μετά από μια περίοδο αποθεραπείας ελεύθερης θεραπείας 9 εβδομάδων.

Η από του στόματος χορήγηση αναστροζόλης σε θηλυκούς αρουραίους προκάλεσε μεγάλη συχνότητα εμφάνισης στειρότητας στη δοσολογία του 1 mg/kg/ημέρα και αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες στα 0,02 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα αυτά εμφανίστηκαν με δόσεις που επιτυγχάνονται κλινικά. Κάποια επίδραση στον άνθρωπο δεν μπορεί να

αποκλεισθεί. Τα αποτελέσματα αυτά συσχετίστηκαν με την φαρμακολογική δράση της ουσίας και αντιστράφηκαν τελείως μετά από περίοδο απόσυρσης της ουσίας 5 εβδομάδων.

Η από του στόματος χορήγηση αναστροζόλης σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια δεν προκάλεσε τερατογόνο επίδραση σε δόσεις έως 1,0 και 0,2 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα. Οι επιδράσεις που εμφανίστηκαν (διόγκωση του πλακούντα στους αρουραίους και αποβολή στα κουνέλια), συσχετίστηκαν με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας.

Η επιβίωση νεογνών αρουραίων που έλαβαν αναστροζόλη σε δόσεις 0,02 mg/kg/ημέρα και άνω (από την 17<sup>η</sup> ημέρα της κύησης μέχρι την 22<sup>η</sup> ημέρα μετά τον τοκετό), επηρεάστηκε αρνητικά. Οι επιδράσεις αυτές σχετίστηκαν με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας κατά τον τοκετό. Δεν παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά ή την αναπαραγωγή της πρώτης γενιάς απογόνων που να αποδίδεται στη θεραπεία με αναστροζόλη που έλαβαν οι μητέρες.

### Καρκινογένεση

Σε μελέτη ογκογένεσης σε αρουραίους, διάρκειας 2 ετών, προέκυψε αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης ηπατικών νεοπλασμάτων και πολυπόδων του στρώματος της μήτρας στους θηλυκούς και θυροειδικών αδενωμάτων στους αρσενικούς αρουραίους, μόνο στην υψηλή δόση (25 mg/kg/ημέρα). Αυτές οι αλλαγές προέκυψαν σε δόση που αντιπροσωπεύει 100 φορές μεγαλύτερη έκθεση από αυτήν που παρατηρείται στις θεραπευτικές δόσεις που χορηγούνται στον άνθρωπο και δεν θεωρείται ότι σχετίζονται κλινικά με την θεραπεία ασθενών με αναστροζόλη.

Σε μελέτη ογκογονικότητας σε ποντίκια, διάρκειας 2 ετών, προέκυψε επαγωγή καλοήθων ωθηθικών όγκων και διαταραχή στη συχνότητα εμφάνισης λεμφοδικτυωτών νεοπλασμάτων (λιγότερα ιστιοκυτταρικά σαρκώματα στα θηλυκά και περισσότεροι θάνατοι ως αποτέλεσμα λεμφωμάτων). Αυτές οι αλλαγές θεωρούνται ειδικές επιδράσεις της αναστολής της αρωματάσης στα ποντίκια και δε σχετίζονται κλινικά με τη θεραπεία ασθενών με αναστροζόλη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λακτόζη μονοϋδρική  
Ποβιδόνη  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο  
Μαγνήσιο στεατικό  
Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 300  
Τιτανίου διοξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί των 28 δισκίων συσκευασμένα σε κυψέλη PVC/αλουμινίου.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Για την Ελλάδα:  
AstraZeneca A.E.  
Θεοτοκοπούλου 4 και Αστροναυτών  
151 25 Μαρούσι  
Ελλάδα

Για την Κύπρο:  
AstraZeneca UK Ltd.  
Silk Road Business Park, Charter Way, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Ηνωμένο Βασίλειο

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Για την Ελλάδα: 44579/14-06-2016

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Για την Ελλάδα:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24-02-1997  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14-06-2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**