

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARİMİDEX 1 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Anastrozol 1 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 93 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

### 3.FARMASÖTİK FORMU

Beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet. Tabletten bir yüzünde logo diğer yüzünde ise 1 basılıdır.

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonları

ARİMİDEX;

Hormon-reseptör pozitif postmenopozal kadınlarda erken evre meme kanserinin tedavisinde,

Postmenopozal kadınlarda ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılır.

Daha önce tamoksifene pozitif klinik cevap verenler dışında, estrogen reseptörü negatif olan hastalarda etkinlik gösterilmemiştir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinler (Yaşlılar da dahil): Oral olarak günde 1 defa 1 mg kullanılır.

Erken evre meme kanserinde tedavinin 5 yıl devam etmesi önerilmektedir.

##### Uygulama şekli

Oral olarak kullanılır

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

##### Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliğinde doz değişikliği önerilmez.

Hafif karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği önerilmez.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda kullanımı önerilmez (Bölüm 5.1 ve 5.2'ye bkz.)

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

ARİMİDEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- premenopozal kadınlarda
- gebelikte veya laktasyonda
- ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 20 ml/dak.'dan daha az)
- orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda
- anastrozole veya ARİMİDEX'in formülünde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda (Bölüm 6.1'e bkz.).

Estrojen içeren tedaviler ARİMİDEX'in farmakolojik etkisini ortadan kaldıracığından, ARİMİDEX ile beraber uygulanmamalıdır.

Tamoksifen ile birlikte tedavi için Bölüm 4.5'e bkz.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

ARİMİDEX'in çocuklarda emniyeti ve etkisi saptanmadığından kullanımı önerilmez. (Bölüm 5.1 ve 5.2'ye bkz.)

Kuşku varsa, tedaviden önce hastanın menopozda olduğu laboratuvar testleri ile kesinleştirilmelidir.

ARİMİDEX'in orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda veya ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 20 ml/dak.'dan daha az), güvenli kullanımını destekleyecek herhangi bir veri yoktur.

Osteoporozu olan veya osteoporoz gelişmesi açısından yüksek risk altında olan hastalar kemik mineral yoğunluklarını, hem tedaviye başlarken hem de tedavi süresince belirli aralıklarla ölçtürmelidirler. Osteoporoz tedavisi ve profilaksisi uygun olarak başlatılmalı ve dikkatle izlenmelidir.

Anastrozolun, LHRH analogları ile kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu kombinasyon klinik çalışmalar haricinde kullanılmamalıdır.

ARİMİDEX dolaşımdaki estrojen seviyelerini düşürdüğünden, kemik mineral yoğunluğunun azalması ile bağlantılı olarak olası kırık riskinde artışa neden olabilir. Post menopozal kadınlarda bifosfonatların kullanımlarının anastrozolün sebep olabileceği daha fazla kemik mineral kaybını durdurabileceği dikkate alınmalıdır.

Bu ürün laktoz içerir. Kalıtsal olarak nadir galaktoz intolerans problemi olan Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Antipirin ve simetidin ile yapılan klinik etkileşim çalışmaları, ARİMİDEX'in diğer ilaçlarla birlikte kullanılmasının, sitokrom P 450 aracılığı ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olmasının beklenmediğini göstermektedir.

Klinik çalışma güvenlilik verileri gözden geçirildiğinde, ARİMİDEX ile birlikte yaygın olarak kullanılan diğer ilaçları da alan hastalarda, klinik olarak anlamlı etkileşimler olmadığı görülmüştür. Bifosfonatlarla klinik olarak önemli bir etkileşim yoktur (Bölüm 5.1'e bkz.).

Estrojen içeren tedaviler, ARİMİDEX'in farmakolojik etkisini ortadan kaldıracığından ARİMİDEX'le beraber uygulanmamalıdır.

Tamoksifen, ARİMİDEX ile birlikte uygulanmamalıdır, bu ARİMİDEX'in farmakolojik etkisini azaltabilir ( Bölüm 4.3'e bkz.)

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: X

ARİMİDEX hamilelerde veya emziren kadınlarda kontrendikedir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)**

Premenopozal kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanabilir değildir.

##### **Gebelik dönemi**

ARİMİDEX gebelikte kontrendikedir.

### **Laktasyon dönemi**

ARİMİDEX emziren kadınlarda kontrendikedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Anastrozol dişi sıçanlarda kısırlık görölme sıklığının yükselmesine pre-implantasyon kaybı oluşmasına sebep olmuştur. Bu etkiler klinik ile ilişkili dozlarda meydana gelmiştir. İnsandaki etki göz ardı edilemez. Bu etkiler bileşiğın farmakolojik etkileri ile ilgilidir ve bileşiğın kesilme periyodundan 5 hafta sonra tamamen geriye döner.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ARİMİDEX, hastaların araç ve makina kullanma yeteneğini azaltmaz. Buna rağmen ARİMİDEX kullanımı ile asteni ve uyku hali rapor edildiğinden, araç veya makina kullanırken böyle semptomlar oluşursa dikkat etmek gerekir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aksi belirtilmediyse, aşağıdaki sıklık kategorileri operabl 9366 postmenopozal kadınla 5 yıl yürütölmüş büyük bir faz III çalışmadan (ATAC çalışması) rapor edilen advers olaylardan hesaplanmıştır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ), çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Anoreksi, genel olarak hafif, Hiperkolesterolemi genel olarak hafif veya orta şiddette.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Başağrısı, genel olarak hafif veya orta şiddette

Yaygın: Somnolans, genel olarak hafif veya orta şiddette, Karpal tünel sendromu

### **Vasküler hastalıkları**

Çok yaygın: Sıcak basması, genel olarak hafif veya orta şiddette

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı, genel olarak hafif veya orta şiddette,

Yaygın: İshal, genel olarak hafif veya orta şiddette, kusma genel olarak hafif veya orta şiddette

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Yaygın: Alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde artış

Yaygın olmayan: gama-GT ve bilirübin seviyelerinde artış, Hepatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Saç incilmesi, genel olarak hafif veya orta şiddette, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü, genel olarak hafif veya orta şiddette

Yaygın olmayan: Ürtiker

Seyrek: Eritema multiforme, anaflaktoid reaksiyonlar

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu,\*\* Anjiyoödem\*\*

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Eklem ağrısı /sertliği ,genel olarak hafif veya orta şiddette

Seyrek: Tetik parmak

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Vajinal kuruluk, genel olarak hafif veya orta şiddette, vajinal kanama, genel olarak hafif veya orta şiddette \*

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Asteni ,genel olarak hafif veya orta şiddette

\*Çoğunlukla daha önce hormonal bir tedavinin uygulandığı ileri evre meme kanserli hastalarda mevcut hormon tedavisinden ARİMİDEX'e geçildikten sonra ilk birkaç haftada, nadir olarak vajinal kanama rapor edilmiştir. Eğer kanama devam ederse daha ileri bir değerlendirme düşünülmelidir.

\*\*Mevcut verilerden tahmin edilememektedir.

ARİMİDEX, dolaşımdaki estrogen seviyelerini düşürdüğünden, kemik mineral yoğunluğu azalabilir, bu durum bazı hastalarda kemik kırılma riskinin artmasına neden olabilir (Bölüm 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemlere bkz.).

Aşağıdaki tablo ATAC çalışmasındaki önceden belirlenmiş olan ve çalışma tedavisi sırasında ve tedavinin durdurulmasını izleyen 14 gün içerisinde gelişen advers olayları, ARİMİDEX kullanımıyla arada sebep/sonuç ilişkisi aranmaksızın göstermektedir.

Advers etkiler	ARİMİDEX (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Sıcak basması	1104(%35.7)	1264(%40.9)
Eklem ağrısı/sertliği	1100(%35.6)	911(%29.4)
Duygudurum bozuklukları	597 (%19.3)	554 (%17.9)
Bitkinlik/asteni	575 (%18.6)	544 (%17.6)
Bulantı ve kusma	393 (%12.7)	384 (%12.4)
Kırıklar	315 (%10.2)	209 (%6.8)
Omurga, kalça veya el bileği/Colles kırıkları	133 (%4.3)	91 (%2.9)
El bileği/Colles kırıkları	67 (%2.2)	50 (%1.6)
Omurga kırıkları	43 (%1.4)	22 (%0.7)
Kalça kırıkları	28 (%0.9)	26 (%0.8)
Katarakt	182 (%5.9)	213 (%6.9)
Vajinal kanama	167 (%5.4)	317 (%10.2)
İskemik kardiyovasküler hastalık	127 (%4.1)	104 (%3.4)
Angina pectoris	71 (%2.3)	51 (%1.6)
Miyokard infarktüsü	37 (%1.2)	34 (%1.1)
Koroner arter hastalığı	25 (%0.8)	23 (%0.7)
Miyokard iskemisi	22 (%0.7)	14 (%0.5)
Vajinal akıntı	109 (%3.5)	408 (%13.2)
Herhangi bir venöz tromboembolik olay	87 (%2.8)	140 (%4.5)
Derin venöz tromboembolik olaylar, akciğer embolisi dahil	48 (%1.6)	74 (%2.4)
İskemik serebrovasküler olaylar	62 (%2.0)	88 (%2.8)
Endometrium kanseri	4 (%0.2)	13 (%0.6)

Medyan 68 aya varan izlem sonrası ARİMİDEX ve tamoksifen gruplarında her 1000 hasta-yılı için sırasıyla 22 ve 15 kırık gözlenmiştir. ARİMİDEX'te gözlenen oran, aynı yaşlardaki postmenopozal popülasyonlarda bildirilen sınırlar içerisinde yer almaktadır. ATAC çalışmasındaki anastrozol kullanan hastalarda görülen kırık ve osteoporoz oranlarının

tamoksifenin koruyucu bir etkisini mi, anastrozolün spesifik bir etkisini mi yoksa beraberce her ikisini mi yansıttığı, belirlenmemiştir.

Osteoporoz insidansı, ARİMİDEX ile tedavi edilen hastalarda %10.5, tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda %7.3'tür.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Kazara doz aşımı ile ilgili sınırlı klinik deneyim vardır. Hayvan çalışmalarında anastrozol düşük akut toksisite göstermiştir. Klinik çalışmalar ARİMİDEX'in çeşitli dozları ile yürütülmüş, sağlıklı erkek gönüllülere tek doz olarak 60 mg'a kadar ve ilerlemiş meme kanserli postmenopozal kadınlarda ise günde 10 mg'a kadar doz verildiğinde iyi tolere edilmiştir. ARİMİDEX'in hayatı tehdit edecek semptomların oluşmasına sebep olabilecek tek kullanımlık dozu saptanmamıştır. Spesifik antidotu yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Aşırı dozda birden fazla farklı ilacın alınmış olabileceği ihtimali düşünülmelidir. Hasta uyanık ise kusturulabilir. ARİMİDEX yüksek olarak proteine bağlanmadığından dializ işlemi faydalı olabilir. Yaşamsal bulguların sık aralıklarla izlenmesi ve hastanın yakın takibe alınması şeklinde genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

## **5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

### **5.1 Farmakodinamik Özellikleri**

ATC Kodu:L02B GO3 (Enzim inhibitörleri)

Anastrozol güçlü ve seçiciliği yüksek bir non-steroidal aromataz inhibitörüdür. Postmenopozal kadınlarda, estradiol başlıca periferik dokularda androstenedionun aromataz enzim kompleksi tarafından estrona dönüştürülmesiyle oluşur. Daha sonra estron, estradiole dönüşür. Meme kanserli kadınlarda dolaşımdaki estradiol seviyelerinin düşürülmesinin faydalı etki oluşturduğu gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda günde 1 mg şeklinde uygulanan anastrozol'ün, %80'in üzerinde estradiol baskılanmasına neden olduğu oldukça hassas yöntemlerle gösterilmiştir.

Anastrozol, progestojenik, androjenik veya estrojenik aktiviteye sahip değildir.

Anastrozol'ün günlük 10mg'a kadar dozlarının kortizol veya aldosteron sekresyonuna herhangi bir etki yapmadığı, öncesinde ve sonrasında standart ACTH testi ile ölçülerek saptanmıştır. Bu nedenle ilave kortikoid verilmesi gerekmemektedir.

### Erken evre meme kanserinde primer adjuvan tedavi

Operabl meme kanseri olan 9366 postmenopozal kadında yapılan büyük bir faz III çalışmada, 5 yıl süreyle kullanılan ARİMİDEX'in, hastaliksız sağkalım bakımından tamoksifenden istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün olduğu gösterilmiştir. Prospektif olarak belirlenmiş, hormon reseptörü-pozitif olan popülasyonda ise ARİMİDEX'in, hastaliksız sağkalım bakımından tamoksifenden daha fazla etkili olduğu gözlenmiştir. ARİMİDEX, nüks gelişinceye kadar geçen süre bakımından tamoksifenden, istatistik anlam taşıyacak şekilde üstün bulunmuştur. ARİMİDEX lehine olan bu farkın, hem ITT (Intention To Treat) popülasyonunda hem de hormon reseptörü-pozitif popülasyonda, hastaliksız sağkalım bakımından mevcut farktan da fazla olduğu görülmüştür. ARİMİDEX'in, uzak metastazlar gelişinceye kadar geçen süre bakımından tamoksifenden, istatistik anlama sahip olacak şekilde üstün olduğu görülmüştür. Kontralateral meme kanseri insidansı ARİMİDEX ile, tamoksifene kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. 5 yıl devam eden tedaviden sonra anastrozol, genel sağkalım bakımından en az tamoksifen kadar etkilidir. Ancak ölüm oranlarının düşük olması nedeniyle, anastrozole eşlik eden uzun dönemdeki sağkalımı tamoksifene kıyasla daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, ilave izleme dönemlerine ihtiyaç vardır. Medyan 68 aylık izlem süresiyle birlikte ATAC çalışması hastaları, 5 yıllık tedaviden sonra, ARİMİDEX'in uzun dönemdeki tedavi-sonrası etkilerinin tamoksifenle karşılaştırılmasına yetecek bir süre boyunca izlenmemiştir.

### **ATAC bitiş noktası özeti: 5-yıllık tedavinin tamamlanma analizi**

Etkinlik bitiş noktaları	Olay sayısı (sıklığı)			
	ITT popülasyonu		Hormon reseptörü-pozitif popülasyon	
	ARİMİDEX (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	ARİMİDEX (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Hastaliksız sağkalım <sup>a</sup>	575(18.4)	651 (20.9)	424(16.2)	497(19.1)
Nispi risk	0.87		0.83	
2-taraflı %95 güven aralığı	0.78 - 0.97		0.73 - 0.94	
p-değeri	0.0127		0.0049	

**ATAC bitiş noktası özeti: 5-yıllık tedavinin tamamlanma analizi**

Etkinlik bitiş noktaları	Olay sayısı (sıklığı)			
	ITT popülasyonu		Hormon reseptörü-pozitif popülasyon	
	ARİMİDEX (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	ARİMİDEX (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Uzak hastalıksız sağkalım <sup>b</sup>	500(16.0)	530(17.0)	370(14.1)	394(15.2)
Nispi risk	0.94		0.93	
2-taraflı %95 güven aralığı	0.83 - 1.06		0.80 - 1.07	
p-değeri	0.2850		0.2838	
Nüks gelişinceye kadar geçen süre <sup>c</sup>	402(12.9)	498(16.0)	282(10.8)	370(14.2)
Nispi risk	0.79		0.74	
2-taraflı %95 güven aralığı	0.70 - 0.90		0.64 - 0.87	
p-değeri	0.0005		0.0002	
Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre <sup>d</sup>	324(10.4)	375(12.0)	226 (8.6)	265(10.2)
Nispi risk	0.86		0.84	
2-taraflı %95 güven aralığı	0.74 - 0.99		0.70 - 1.00	
p-değeri	0.0427		0.0559	
Karşı memede primer kanser gelişimi	35(1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Olasılık oranı	0.59		0.47	
2-taraflı %95 güven aralığı	0.39 - 0.89		0.30 - 0.76	
p-değeri	0.0131		0.0018	
Genel sağkalım <sup>e</sup>	411 (13.2)	420(13.5)	296(11.3)	301(11.6)
Nispi risk	0.97		0.97	

### ATAC bitiş noktası özeti: 5-yıllık tedavinin tamamlanma analizi

Etkinlik bitiş noktaları	Olay sayısı (sıklığı)			
	ITT popülasyonu		Hormon reseptörü-pozitif popülasyon	
	ARİMİDEX (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	ARİMİDEX (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
2-tarafı %95 güven aralığı	0.85 - 1.12		0.83 - 1.14	
p-değeri	0.7142		0.7339	

<sup>a</sup>Hastaliksız sağkalım, bütün nüksleri kapsar ve loko-rejional nükslerin, karşı memede yeni meme kanseri gelişiminin veya uzak nükslerin, ilk defa görülmesine veya (herhangi bir nedene bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

<sup>b</sup>Uzak hastaliksız sağkalım, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (herhangi bir nedene bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

<sup>c</sup>Nüks gelişinceye kadar geçen süre, loko-rejional nükslerin, karşı memede yeni meme kanseri gelişiminin veya uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (meme kanserine bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

<sup>d</sup>Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (meme kanserine bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

<sup>e</sup>Ölen hasta sayısı (yüzdesi).

Tedavi konusunda verilen bütün kararlarda olduğu gibi, uygulanacak tedavinin nispi faydaları ve riskleri, meme kanseri olan kadın ve doktoru tarafından birlikte değerlendirilmelidir.

ARİMİDEX ve tamoksifen birlikte uygulandığında, hormon reseptörü durumundan bağımsız olarak, etkinlik ve güvenilirlik yönünden tek başına verilen tamoksifen ile benzer bulunmuştur. Bunun gerçek mekanizması henüz açık değildir. ARİMİDEX ile oluşan estradiol baskılaması derecesindeki bir azalmaya bağlı olduğu sanılmamaktadır.

#### Adjuvan tamoksifen ile tedavi edilmiş erken evre meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisi

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan, cerrahi işlem geçirmiş, radyoterapi uygulanmış veya uygulanmamış, kemoterapi uygulanmamış olan ve 2 yıl adjuvan

tamoksifen tedavisi görmüş, postmenopozal 2579 kadında yapılan bir faz III çalışmasında (ABCSG 8) tamoksifen kullanmayı bırakıp ARİMİDEX kullanmaya başlayan kadınlardaki hastaliksız sağkalım,medyan 24 aylık izleme sonrasında tamoksifene devam edenlerden daha üstün olarak bulunmuştur.

Herhangi bir nüks gelişinceye kadar geçen süre, lokal veya uzak metastaz gelişinceye kadar geçen süre ve uzak metastaz gelişinceye kadar geçen süre; hastaliksız sağkalım sonuçlarına paralel olarak, ARİMİDEX'in istatistiksel olarak anlamlı avantaja sahip olduğunu doğrulamıştır. Kontralateral meme kanseri insidansı, her iki grupta da çok düşük olmuş ve ARİMİDEX, sayısal olarak avantajlı bulunmuştur. Genel sağkalım, iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur.

#### Çalışma ABCSG 8 bitiş noktası ve sonuçların özeti

Etkinlik bitiş noktası	Olay sayısı (sıklığı)	
	ARİMİDEX (N=1297)	Tamoksifen (N=1282)
Hastaliksız sağkalım	65(5.0)	93(7.3)
Nispi risk	0.67	
2-tarafli %95 güven aralığı	0.49 - 0.92	
p-değeri	0.014	
Herhangi bir nüks gelişinceye kadar geçen süre	36(2.8)	66(5.1)
Nispi risk	0.53	
2-tarafli %95 güven aralığı	0.35-0.79	
p-değeri	0.002	
Lokal veya uzak nüks	29(2.2)	51(4.0)
Nispi risk	0.55	
2-tarafli %95 güven aralığı	0.35-0.87	

p-değeri	0.011	
<b>Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre</b>	22(1.7)	41(3.2)
Nispi risk	0.52	
2-tarafli %95 güven aralığı	0.31-0.88	
p-değeri	0.015	
<b>Karşı memede primer kanser gelişimi</b>	7(0.5)	15(1.2)
Olasılık oranı	0.46	
2-tarafli %95 güven aralığı	0.19-1.13	
p-değeri	0.090	
<b>Genel sağkalım</b>	43(3.3)	45(3.5)
Nispi risk	0.96	
2-tarafli %95 güven aralığı	0.63-1.46	
p-değeri	0.840	

ARİMİDEX ile yapılan benzer, başka iki çalışma (GABG/ARNO 95 ve ITA) ile ABCSG 8 ve GABG/ARNO 95 çalışmalarının kombine analizi, bu sonuçları desteklemektedir.

ARİMİDEX'in söz konusu 3 çalışmadaki güvenlilik profili, hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri olan kadınlarda bilinen güvenlilik profiliyle bağdaşmaktadır.

#### Bifosfonat risedronat ile anastrozol çalışması (SABRE)

##### Kemik mineral yoğunluğu (BMD)

Faz III/IV SABRE çalışmasında, hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserine sahip 234 postmenopozal kadın, mevcut kırılma riskine göre düşük, orta ve yüksek risk grupları olmak üzere sınıflara ayrılmış ve 1 mg/gün ARİMİDEX ile tedavi

başlatılmıştır. Primer etkinlik parametresi DEXA tarama kullanılarak bel omurgası kemik yoğunluğunun analizi olmuştur. Tüm hastalar vitamin D ve kalsiyum ile tedavi almıştır. Düşük risk grubundaki hastalar (n=42) sadece ARİMİDEX almış, orta risk grubundaki hastalar ARİMİDEX ve haftada bir risedronat 35 mg (n=77) veya ARİMİDEX ve plasebo (n=77) olmak üzere randomize edilmiş ve yüksek risk grubundakiler ARİMİDEX ve haftada bir kez risedronat 35 mg (n=38) almıştır. Primer dönüm noktası 12 ayda bel omurgası kemik kütlesi yoğunluğunda , başlangıça göre değişimdir.

12 aylık esas analiz, halen orta ve yüksek kırılma risk grubundaki hastaların, ARİMİDEX 1 mg/gün ile kombine olarak haftada bir kez risedronat 35 mg kullanıldığında kemik kütle yoğunluğunda düşüş olmadığını göstermiştir. (DEXA taraması kullanılarak bel omurgası kemik mineral yoğunluğu ile değerlendirilmiştir) İlaveten, sadece ARİMİDEX 1 mg/gün ile tedavi edilen düşük risk grubunda, istatistiksel anlamdan belirgin olmayan BMD düşüşü gözlenmiştir. Bu bulgular sekonder etkinlik değişkenliğinde, 12. ayda toplam kalça kemik mineral yoğunluğunda başlangıca göre değişim ile yansıtılmıştır.

Bu çalışma, ARİMİDEX ile tedavisi planlanmış erken evre meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda, olası kemik mineral kaybı için bifosfonatların kullanımına kanıt sağladığı değerlendirilmiştir.

### Lipidler

SABRE çalışmasında, ARİMİDEX ve risedronat ile tedavi edilen hastaların plazma lipidlerinde nötral bir etki olmuştur.

### Pediyatrikler

Pediyatrik hastalarda 3 klinik çalışma düzenlenmiştir. (2 tanesi jinekomastili pubertal erkeklerde ve 1 tanesi McCune-Albright Sendromlu kızlarda)

### Jinekomasti çalışmaları

Çalışma 006, 12 aydan uzun süredir jinekomastili 82 pubertal erkeğin (11-18 yaş arası) ARİMİDEX 1 mg/gün veya günlük plasebo ile 6 aya kadar tedavi edildiği, randomize, çift-körlü, çok merkezli bir çalışmadır. 6 aylık tedavi sonunda, Anastrozol 1 mg grubu ile plasebo grubu arasında, %50 veya daha fazla toplam göğüs hacmi redüksiyonuna sahip hasta sayısında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışma 001, 12 aydan kısa süredir jinekomastili 36 pubertal erkekte günde 1 mg ARİMİDEX ile yapılan açık uçlu, çoğul dozlu farmakokinetik çalışmadır. Sekonder amaçlar hasta tolerabilitesi ve güvenliği ile tedavinin 1. günü ile başlangıçtan 6 ay sonrası

arasında her iki memede de jinekomastinin hesaplanan hacminde başlangıca göre en az %50 redüksiyon olan hastaların oranını değerlendirmektedir.

Bu çalışmada anastrazolün potansiyel faydalarını araştırmak için 25 erkek çocuktan oluşan bir farmakodinamik altpopülasyon seçilmiştir. Hastalarda 6. ayda toplam meme hacminde %50 veya üzeri azalma gözlenmiştir, bu oran ultrason ile ölçüldüğünde %55.6, kumpas ile ölçüldüğünde %77.8'dir. (sadece gözlemsel veri, bu sonuçlar üzerinde istatistiksel analiz yapılmamıştır)

#### McCune-Albright Sendromu çalışması

Çalışma 0046, McCune Albright sendromuna (MAS) sahip 28 kızda (2 yaş ila 10 yaş arası, 10 hariç) yapılan uluslar arası, çok merkezli, açık uçlu araştırma çalışmasıdır. Primer amaç MAS hastalarında anastrozol 1 mg/gün ile tedavinin güvenliği ve etkinliğini değerlendirmektir. Çalışma tedavisinin etkinliğinde, vajinal kanama, kemik yaşı ve büyüme hızı ile ilgili tanımlanan kriterlere tam uyan hastaların oranı baz alınmıştır.

Tedavide, vajinal kanama günü sıklığında istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Tanner evrelendirmesi, ortalama over hacmi veya ortalama uterus hacminde klinik açıdan önemli bir değişim yoktur. Tedavinin başlangıcı ile kıyaslandığında, tedavi sırasında kemik yaşı artış hızında istatistiksel açıdan belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Büyüme hızı (cm/yıl), tedavi öncesi 0. ay ile 12. ay arasında ve tedavi öncesi 2. 6 ay (7. ay ile 12. ay arası) sırasında belirgin derecede azalmıştır ( $p<0.05$ ). Başlangıç vajinal kanama düzeyindeki hastaların %28'inde tedavi sırasında kanama günleri sıklığında %50 ve üzerinde redüksiyon; %40'ında 6 aylık periyodu aşkın kanamada kesilme ve %12'sinde 12 aylık periyodu aşkın kanamada kesilme olmuştur.

18 yaş altı çocuklarda advers olayların genel değerlendirilmesi yapıldığında, güvenilirlik ve tolere edilebilirlik ile ilgili bir fikir ileri sürülemez.

## **5.2 Farmakokinetik Özellikleri**

### **Genel özellikler**

Anastrozolün emilimi hızlıdır. Yavaş elimine edilir.

### Emilim

Anastrozol'ün absorpsiyonu hızlıdır. Absorpsiyon hızındaki küçük değişikliğin, kararlı plazma konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı etkiler oluşturması beklenmez. Yiyecekler hızı hafifçe azaltır ancak absorpsiyon süresini uzatmaz.

### Dağılım

Maksimum plazma konsantrasyonu tipik olarak doz uygulanmasından sonra iki saat içinde oluşur (aç karnına). %90-95 hastada, anastrozol kararlı plazma konsantrasyonlarına 7 günlük doz uygulamasıyla erişilir. Anastrozol'ün farmakokinetik parametrelerinin zamana veya doza bağımlı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Anastrozol'ün sadece % 40'ı plazma proteinlerine bağlanır.

### Biyotransformasyon

Anastrozol metabolizması N-dealkilasyon, hidroksilasyon ve glukuronidasyon şeklinde olur.

### Eliminasyon

Anastrozol yavaş elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 40-50 saattir. Postmenopozal kadınlarda anastrozol büyük oranda metabolize olur, anastrozol'ün %10'undan daha azı 72 saat içinde idrarla değişmeden atılır. Metabolitleri öncelikle idrarla atılır. Plazmadaki en önemli metaboliti olan triazol, aromataz enzimini inhibe etmez.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Cinsiyet

Uygulanabilir değildir.

#### Yaşlılar

Postmenopozal kadınlarda, anastrozolün farmakokinetiği yaşa bağımlı değildir.

#### Çocuklar

Çocuklarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

#### Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan gönüllülerde görülen anastrozol oral klirensi, sağlıklı gönüllülerde gözlemlenen değerlerdedir.

#### Karaciğer yetmezliği

Stabil hepatik sirozu olan gönüllülerde görülen anastrozol oral klirensi, sağlıklı gönüllülerde gözlemlenen değerlerdedir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

#### **Akut Toksikite**

Kemirgenlerle yapılan akut toksisite çalışmalarında oral olarak uygulanan medyan letal doz 100mg/kg/gün'den, intraperitoneal olarak uygulanan doz ise 50mg/kg/gün'den fazla olmuştur. Köpekte yapılan bir oral akut toksisite çalışmasında, letal dozun medyan değeri 45mg/kg/gün'den daha büyük bulunmuştur.

#### **Kronik Toksikite**

Çoklu doz toksisite çalışmalarında sıçan ve köpekler kullanılmıştır. Toksikite çalışmalarında anastrozolün etkisiz seviyeleri saptanmamıştır. Düşük (1 mg/kg/gün) ve orta dozlarda ( köpek 3 mg/kg/gün ve sıçan 5 mg/kg/gün) izlenen etkiler anastrozolün farmakolojik ya da enzim indüksiyonu özelliklerine bağlıdır ve anlamlı toksik veya dejeneratif değişimlerle ilgili değildir.

#### **Mutajenisite**

Yapılan genetik toksikoloji çalışmalarında ARİMİDEX'in mutajen veya klastojen olmadığı görülmüştür.

#### **Üreme Toksikolojisi**

Anastrozolün dişi sıçanlara 1mg/kg/gün oral olarak uygulanması kısırlık görülme sıklığının yükselmesini ve 0.02 mg/kg/gün'lük uygulanması ise pre-implantasyon kaybını oluşturmuştur. Bu etkiler klinik ile ilişkili dozlarda meydana gelmiştir. İnsandaki etki hariç tutulamaz. Bu etkiler bileşiğin farmakolojik etkileri ile ilgilidir ve bileşiğin kesilme periyodundan 5 hafta sonra tamamen geriye döner.

Anastrozolün gebe sıçan ve tavşanlara sırasıyla 1.0 ve 0.2 mg/kg/gün uygulanması sonucu teratojenik etki oluşmamıştır. Görülen etkiler (sıçanlarda plasenta genişlemesi ve tavşanlarda gebelik oluşmaması) bileşiğin farmakolojisiyle ilgilidir.

Gebeliğin 17. gününden başlayarak doğum sonrası 22. güne kadar 0.02 mg/kg/gün ve daha fazla miktarda anastrozol verilen sıçanların doğurduğu yavruların yaşamları tehlikeye girmiştir. Bu etkiler bileşiğin doğum sırasındaki farmakolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Maternal anastrozol tedavisi, yavruların davranış veya reproduktif performansını etkileyebilecek herhangi bir yan etki meydana getirmemiştir.

#### **Karsinojenisite**

Sıçanlar üzerinde yapılan iki yıllık onkojenisite çalışması, sadece yüksek dozda (25 mg/kg/gün), dişilerde hepatik neoplazma ve stromal polip, erkeklerde ise tiroid adenomu

insidansında artış meydana gelmesi ile sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler insanların maruz kaldığı terapötik dozun 100 kat fazlasını temsil eden bir dozda meydana gelmiştir ve hastalara uygulanan anastrozol tedavisi ile klinik açıdan ilgili olmadığı düşünölmektedir. Fareler üzerinde yapılan iki yıllık onkojenisite çalışması, iyi huylu over tümörü indüksiyonu ve lenforetiküler neoplazma insidanslarında değişme (dişilerde daha düşük sayıda histiositik sarkom, lenfomaya bağlı daha sık ölüm) ile sonuçlanmıştır. Bu değişikliklerin farelere ait spesifik aromataz inhibisyon etkileri olduğu ve hastalara uygulanan anastrozol tedavisiyle klinik açıdan bir ilgisinin bulunmadığı düşünölmektedir.

## **6. FARMASÖTİK BİLGİLER**

### **6.1 Yardımcı maddeler**

Laktoz monohidrat,  
Povidon,  
Sodyum nişasta glikolat,  
Magnezyum stearat,  
Hipromelloz,  
Makrogol 300,  
Titanyum dioksit

### **6.2 Geçimsizlik**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3 Raf ömrü**

ARİMİDEX'in raf ömrü 60 aydır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın yapısı ve içeriği**

Ambalaj PVC blister/alüminyum folyodur.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza

B Blok Kat 3-4

Levent İstanbul

Tel: 0212 317 23 00

Faks: 0212 317 24 05

**8. RUHSAT NUMARASI**

10.03.2000 –107/59

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 02.11.2005

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**