KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ARİMİDEX® 1 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ
Etkin madde:

Anastrozol	1 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmektedir.)	93 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU
Beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet. Tabletin bir yüzünde "A", diğer yüzünde ise "Adx1" ifadesi 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, estrojen 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. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ARİMİDEX dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).
Hafif karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği önerilmez. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4, 5.1 ve 5.2).

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 30 mL/dk.'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 (Bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

ARİMİDEX® premenopozal kadınlarda kullanılmamalıdır. Menopozal durumundan şüphe edilen hastalarda menopoz biyokimyasal olarak doğrulanmalıdır (luteinizan hormon [LH], folikül stimüle edici hormon [FSH] ve/veya estradiol düzeyleri). ARİMİDEX®'in LHRH analogları ile birlikte kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Tamoksifen veya östrojen içeren tedaviler ile ARİMİDEX®'in birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır; bu kombinasyon farmakolojik etkisini azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi

ARİMİDEX® dolaşımdaki östrojen düzeylerini azalttığından kemik mineral yoğunluğunda azalmaya ve buna bağlı olarak kırık riskinde artışa neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Osteoporozu olan veya osteoporoz riski taşıyan kadınlarda kemik mineral yoğunluğu tedavi başlangıcında ve sonrasında düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Uygun görülen durumlarda osteoporoz tedavisi veya profilaksisi başlatılmalı ve dikkatle izlenmelidir.
Postmeonopozal kadınlarda ARİMİDEX®'in neden olduğu kemik mineral kaybını önlemek amacıyla bifosfonatlar gibi spesifik tedaviler düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hepatik yetmezlik

ARİMİDEX®, orta veya şiddetli hepatik yetmezliği olan meme kanseri hastalarında araştırılmamıştır. Hepatik yetmezliği olan hastalarda anastrozol maruziyeti artabilir (Bkz. Bölüm 5.2). Orta ve şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda ARİMİDEX® dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Tedavi, hasta için bireysel yarar-risk değerlendirmesine dayanmalıdır.

Renal yetmezlik

ARİMİDEX®, şiddetli renal yetmezliği olan meme kanseri hastalarında araştırılmamıştır. Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda (GFR < 30 mL/dk.) anastrozol maruziyeti artmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.2); ancak bu hastalarda Arimidex dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililik bu hasta grubunda belirlenmediğinden ARİMİDEX®'in çocuklar ve adölesanlarda kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

ARİMİDEX®, büyüme hormonu tedavisine ek olarak büyüme hormonu eksikliği bulunan erkek çocuklarda kullanılmamalıdır. Pivotal klinik çalışmada etkililik gösterilmemiş ve güvenlilik belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Anastrozol estradiol düzeylerini azalttığından, ARİMİDEX® büyüme hormonu tedavisine ek olarak büyüme hormonu eksikliği bulunan kız çocuklarda kullanılmamalıdır. Çocuklar ve adölesanlarda uzun dönem güvenlilik verileri mevcut değildir.

Laktoza karşı aşırı duyarlılık
Bu ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum içeriği
Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Anastrozol CYP 1A2, 2C8/9 ve 3A4'ü *in vitro* olarak inhibe eder. Antipirin ve varfarin ile yapılan klinik çalışmalar, 1 mg'lık anastrozolün antipirin ve R- ve S-varfarinin metabolizmasını ARİMİDEX®'in diğer ilaçlar ile beraber kullanılmasının, sitokrom P450 aracılığı ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olmasının beklenmediğini de içeren belirgin bir şekilde inhibe etmediğini göstermektedir.

Anastrozolün metabolizmasına aracılık eden enzimler tanımlanmamıştır. Spesifik olmayan inhibitor CYP enzimlerinden simetidin, anastrozolün plazma konsantrasyonlarını etkilememektedir. Potent CYP inhibitörlerinin etkisi bilinmemektedir.

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

Tamoksifen ve estrojen içeren diğer tedaviler, ARİMİDEX® 'in farmakolojik etkisini ortadan kaldıracağından ARİMİDEX'le beraber uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Premenopozal kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi
ARİMİDEX'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Arimidex gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi
ARİMİDEX'in emzirme döneminde kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. ARİMİDEX emzirme döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsanlarda doğurganlık üzerine ARİMİDEX®'in etkileri incelenmemiştir. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
ARİMİDEX®, hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini azaltmaz. Buna rağmen ARİMİDEX® kullanımı ile asteni ve uyku hali rapor edildiğinden, araç veya makine kullanırken böyle semptomlar oluşursa dikkat etmek gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Tablo 1 klinik çalışmalardan, pazarlama sonrası çalışmalardan veya spontan raporlardan elde edilen advers olayları göstermektedir. Aksi belirtilmediyse, aşağıdaki sıklık kategorileri operabl meme kanserli 9.366 postmenopozal kadınla 5 yıl yürütülmüş büyük bir faz III çalışmasında (Tek Başına veya Kombinasyon Halinde ARİMİDEX®, Tamoxifen (ATAC) çalışması) rapor edilen advers olaylardan hesaplanmıştır.

Advers ilaç olaylar aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). En sık rapor edilenler baş ağrısı, sıcak basması, bulantı, döküntü, artralji, eklem sertliği, artrit ve halsizliktir.

Tablo 1. Sistem Organ Sınıfı ve frekansı ile advers olaylar

Sistem Organ Sınıfı ve frekansı ile advers olaylar		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Anoreksi Hiperkolesterolemi
	Yaygın olmayan	Hiperkalsemi (paratiroid hormonunda artışla birlikte ya da artış olmaksızın)
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Somnolans Karpal tünel sendromu* Duysal bozukluklar (parestezi, tat kaybı ve tat bozuklukları dahil)
	Bilinmiyor	Hafıza bozukluğu
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Sıcak basması
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın	Bulantı
	Yaygın	İshal Kusma
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	Deri döküntüsü
	Yaygın	Saç incelmesi(alopesi) Alerjik reaksiyonlar
	Yaygın olmayan	Ürtiker
	Seyrek	Eritema multiforme, anaflaktoid reaksiyonlar, kutanöz vaskülit (bazı

		Henoch-Schönlein Purpura raporları dahil)**
	Çok seyrek	Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem
	Bilinmiyor	Likenoid döküntü
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Artralji/eklem sertliği, artrit, osteoporoz
	Yaygın	Kemik ağrısı, miyalji
	Yaygın olmayan	Tetik parmak
	Bilinmiyor	Tendinit Tendon rüptürü
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	Vajinal kuruluk, Vajinal kanama***
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Asteni
Göz hastalıkları	Bilinmiyor	Kuru göz

*Karpal Tünel Sendromu olayları, klinik çalışmalarda ARİMİDEX® tedavisi alan hastalarda, tamoksifen alan hastalardan sayıca daha fazla bildirilmiştir. Ancak, bu olayların büyük çoğunluğu bu koşulun gelişmesine yönelik tanımlanabilir risk faktörleri olan hastalarda oluşmuştur.

**ATAC'de kutanöz vaskülit ve Henoch-Schönlein purpura gözlemlenmediğinden, bu olayların sıklık kategorisi, nokta tahmininin en kötü değerine dayalı olarak 'Nadir' (≥% 0,01 ve <% 0,1) olarak düşünülebilir.

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

Tablo 2, ATAC çalışmasında 68 aylık medyan takip süresinden sonra, nedensellik ilişkisine bakılmaksızın, çalışma tedavisi alan hastalarda ve çalışma tedavisinin kesilmesini takiben 14 güne kadar bildirilen, önceden belirlenmiş advers olayların sıklığını sunmaktadır.

Tablo 2. ATAC çalışması önceden belirlenmiş advers olaylar

Advers olaylar	**ARİMİDEX®** (N=3.092)	**Tamoksifen** (N=3.094)
Sıcak basması	1.104(%35,7)	1.264(%40,9)
Eklem ağrısı/sertliği	1.100(%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)

Advers olaylar	**ARİMİDEX®** (N=3.092)	**Tamoksifen** (N=3.094)
Herhangi bir venöz tromboembolik olay	87 (%2,8)	140 (%4,5)
Derin venöz tromboembolik olaylar, pulmoner emboli dahil	48 (%1,6)	74 (%2,4)
İskemik serebrovasküler olaylar	62 (%2,0)	88 (%2,8)
Endometrium kanseri	4 (%0,2)	13 (%0,6)

Altmış sekiz aylık medyan takip süresinden sonra ARİMİDEX® ve tamoksifen gruplarında her 1.000 hasta-yılı için sırasıyla 22 ve 15 kırık gözlenmiştir. ARİMİDEX®'te gözlenen kırık oranı, aynı yaşlardaki postmenopozal popülasyonlarda bildirilen orana benzerdir. Osteoporoz insidansı, ARİMİDEX® ile tedavi edilen hastalarda %10,5, tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda %7,3'tür.

ATAC çalışmasındaki ARİMİDEX® kullanan hastalarda görülen kırık ve osteoporoz oranlarının tamoksifenin koruyucu bir etkisini mi, ARİMİDEX®'in spesifik bir etkisini mi yoksa beraberce her ikisini mi yansıttığı, belirlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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. Doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Aşırı doz yönetiminde; birden fazla farklı ilacın alınmış olabileceği ihtimali düşünülmelidir. Hasta uyanık ise kusturulabilir. ARİMİDEX® yüksek olarak proteine bağlanmadığından diyaliz 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

Genel özellikler
Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, Endokrin tedavi, Hormon antagonistleri ve ilişkili ajanlar, Aromataz inhibitörleri
ATC Kodu: L02B G03

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler
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 anastrozolün, %80'in üzerinde estradiol baskılanmasına neden olduğu oldukça hassas yöntemlerle gösterilmiştir.

Anastrozol, progestojenik, androjenik veya estrojenik aktiviteye sahip değildir.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

İleri Evre Meme Kanseri

İleri evre meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda birinci basamak tedavi
Benzer tasarıma sahip iki çift-kör, kontrollü klinik çalışma (Çalışma 1033IL/0030 ve Çalışma 1033IL/0027), hormon reseptörü pozitif veya hormon reseptörü bilinmeyen lokal ileri veya metastatik meme kanseri bulunan postmenopozal kadınlarda ARİMİDEX®'in tamoksifen ile karşılaştırıldığında birinci basamak tedavi olarak etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Toplam 1.021 hasta, günde bir kez 1 mg ARİMİDEX® veya günde bir kez 20 mg tamoksifen almaya randomize edilmiştir. Her iki çalışmanın birincil sonlanım noktaları tümör progresyonuna kadar geçen süre, objektif tümör yanıt oranı ve güvenlililiktir.

Birincil sonlanım noktaları için, Çalışma 1033IL/0030, ARİMİDEX®'in tümör progresyonuna kadar geçen süre açısından tamoksifen üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğe sahip olduğunu göstermiştir (Risk oranı (HR) 1,42; %95 Güven Aralığı (GA) [1,11; 1.82], medyan progresyona kadar geçen süre ARİMİDEX® ve tamoksifen için sırasıyla 11,1 ve 5,6 ay, p = 0,006); objektif tümör yanıt oranları ARİMİDEX® ve tamoksifen için benzer bulunmuştur. Çalışma 1033IL/0027, ARİMİDEX® ve tamoksifenin objektif tümör yanıt oranları ve tümör progresyonuna kadar geçen süre açısından benzer olduğunu göstermiştir. İkincil sonlanım noktalarından elde edilen sonuçlar, birincil etkinlik sonlanım noktalarını desteklemiştir. Her iki çalışmadaki tedavi gruplarında görülen ölüm sayısı, genel sağkalım farkları hakkında çıkarım yapabilmek için çok azdır.

İleri evre meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda ikinci basamak tedavi
ARİMİDEX®, ileri evre veya erken evre meme kanseri için tamoksifen tedavisini takiben hastalığı progresyon göstermiş ileri evre meme kanserli postmenopozal kadınlarda iki kontrollü klinik çalışmada (Çalışma 0004 ve Çalışma 0005) çalışılmıştır. Toplam 764 hasta, günde tek doz 1 mg veya 10 mg ARİMİDEX® ya da günde dört kez 40 mg megestrol asetat almaya randomize edilmiştir. Progresyona kadar geçen süre ve objektif yanıt oranları birincil etkililik değişkenleri olarak kullanılmıştır. Ayrıca, uzamış (24 haftadan uzun) stabil hastalık oranı, progresyon oranı ve sağkalım da hesaplanmıştır. Her iki çalışmada da etkililik parametreleri açısından tedavi kolları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hormon reseptörü-pozitif hastalar için erken evre meme kanserinde adjuvan tedavi
Operabl meme kanseri olan 9.366 postmenopozal kadında yapılan büyük bir faz III çalışmada, 5 yıl süreyle kullanılan ARİMİDEX®'in, hastalıksız sağkalımın tamoksifenden istatistiksel olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Prospektif olarak belirlenmiş, hormon reseptörü-pozitif olan popülasyonda ise ARİMİDEX®'in, hastalıksız sağkalım bakımından tamoksifenden daha fazla etkili olduğu gözlenmiştir.

Tablo 3 – ATAC bitiş noktası özeti: 5-yıllık tedavinin tamamlanma analizi

Etkililik sonlanım noktası	**Olay sayısı (sıklığı)**			
	ITT popülasyonu		**Hormon reseptörü-pozitif tümör durumu**	
	ARİMİDEX® (N=3.125)	**Tamoksifen (N=3.116)**	**ARİMİDEX® (N=2.618)**	**Tamoksifen (N=2.598)**
Hastalıksız sağkalım[a]	**575(18,4)**	**651(20,9)**	**424(16,2)**	**497(19,1)**
Nispi risk (Risk oranı)	0,87		0,83	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,78 – 0,97		0,73 – 0,94	
p-değeri	0,0127		0,0049	
Uzak hastalıksız sağkalım[b]	**500(16,0)**	**530(17,0)**	**370(14,1)**	**394(15,2)**
Nispi risk (Risk oranı)	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[c]	**402(12,9)**	**498(16,0)**	**282(10,8)**	**370(14,2)**
Nispi risk (Risk oranı)	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[d]	**324(10,4)**	**375(12,0)**	**226(8,6)**	**265(10,2)**
Nispi risk (Risk oranı)	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[e]	**411(13,2)**	**420(13,5)**	**296(11,3)**	**301(11,6)**
Nispi risk (Risk oranı)	0,97		0,97	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,85 – 1,12		0,83 – 1,14	
p-değeri	0,7142		0,7339	

[a]Hastalıksız 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.
[b]Uzak hastalıksız sağkalım, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (herhangi bir nedene bağlı) ölüme kadar geçen süredir.
[c]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.
[d]Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (meme kanserine bağlı) ölüme kadar geçen süredir.
[e]Ölen hasta sayısı (yüzdesi).

ARİMİDEX® ve tamoksifen kombinasyonu, tüm hastalarda olduğu gibi hormon reseptörü-pozitif popülasyonda da tamoksifen ile karşılaştırıldığında herhangi bir etkinlik faydası göstermemiştir. Bu tedavi kolu çalışmadan çıkarılmıştır.

On yıllık medyanda güncellenmiş takip ile, ARİMİDEX®'in tamoksifene kıyasla tedavi etkisinin uzun dönem karşılaştırmasının önceki analizlerle tutarlı olduğunu göstermiştir.

Adjuvan tamoksifen ile tedavi edilmiş hormon reseptörü pozitif erken invazif evre meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisi

Hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri olan, cerrahi işlem geçirmiş, radyoterapi uygulanmış veya uygulanmamış, kemoterapi uygulanmamış olan ve 2 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi görmüş, postmenopozal 2.579 kadında yapılan bir faz III çalışmasında (Avusturya Meme ve Kolorektal Kanser Çalışma Grubu (ABCSG) 8) tamoksifen kullanmayı bırakıp ARİMİDEX® kullanmaya başlayan kadınlardaki hastalıksız sağkalım, medyan 24 aylık izleme sonrasında tamoksifene devam edenlerden daha fazla bulunmuştur.

Tablo 4. ABCSG 8 çalışma sonlanım noktası ve sonuçların özeti

Etkililik sonlanım noktası	**Olay sayısı (sıklığı)**	
	ARİMİDEX® (N=1.297)	**Tamoksifen (N=1.282)**
Hastalıksız sağkalım	65(5,0)	93(7,3)
Nispi risk (Risk oranı)	0,67	
2-taraflı %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 (Risk oranı)	0,53	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,35-0,79	
p-değeri	0,002	
Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre	22(1,7)	41(3,2)
Nispi risk (Risk oranı)	0,52	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,31-0,88	
p-değeri	0,015	
Karşı memede primer kanser gelişimi	7(0,5)	15(1,2)
Olasılık oranı	0,46	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,19-1,13	
p-değeri	0,090	
Genel sağkalım	43(3,3)	45(3,5)
Nispi risk (Risk oranı)	0,96	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,63-1,46	
p-değeri	0,840	

Hastaların ameliyat ve kemoterapi gördüğü bir çalışmayı da içeren iki benzer çalışma (GANG/ARNO 95 ve ITA) ve ABCSG 8 ile GANG/ARNO 95'in kombine analizi de bu sonuçları desteklemiştir.

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

Kemik mineral yoğunluğu (BMD)
Faz III/IV (Bifosfonat risedronat ile anastrozol çalışması (SABRE)) çalışmasında, hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserine sahip 234 postmenopozal kadın, mevcut kırılganlık kırılma riskine göre düşük, orta ve yüksek risk grupları olmak üzere sınıflara ayrılmış ve 1 mg/gün ARİMİDEX® ile tedavi başlatılmıştır. Primer etkililik parametresi DEXA tarama kullanılarak bel omurgası kemik yoğunluğunun analizi olmuştur. Tüm hastalar vitamin D ve kalsiyum ile tedavi almıştır. Düşük risk grubundaki hastalar sadece ARİMİDEX® almış (n=42), orta risk grubundaki hastalar ARİMİDEX® ve haftada bir 35 mg risedronat (n=77) veya ARİMİDEX® ve plasebo (n=77) olmak üzere randomize edilmiş ve yüksek risk grubundakiler ARİMİDEX® ve haftada bir kez 35 mg risedronat (n=38) almıştır. Primer sonlanım noktası 12 ayda bel omurgası kemik kütlesi yoğunluğunda, başlangıça göre değişimdir.

On iki aylık esas analiz, halen orta ve yüksek kırılganlık kırılma risk grubundaki hastaların, ARİMİDEX® 1 mg/gün ile kombine olarak haftada bir kez 35 mg risedronat 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 olarak anlamlı olmayan BMD düşüşü gözlenmiştir. Bu bulgular sekonder etkililik 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 sağlamıştır.
Pediyatrik popülasyon
ARİMİDEX® çocuklar ve adölesanlarda endike değildir. Çalışılan pediyatrik popülasyonda etkililik gösterilmemiştir. Tedavi edilen çocuk sayısı güvenlilik açısından güvenilir sonuçlara varmak için yetersizdir. ARİMİDEX®'in çocuklar ve adölesanlardaki potansiyel uzun dönem etkilerine ilişkin veri mevcut değildir (Bkz. Bölüm 5.3).

Avrupa İlaç Ajansı, büyüme hormonu eksikliğine (GHD) bağlı boy kısalığı, testotoksikoz, jinekomasti ve McCune-Albright sendromu olan pediyatrik popülasyonun bir veya birkaç alt grubunda ARİMİDEX® ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

Büyüme hormonu eksikliğine (GHD)bağlı kısa boyluluk
Randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada; büyüme hormonu eksikliği olan 52 pubertal dönemdeki erkek çocuğunu (11–16 yaş arası), büyüme hormonu ile birlikte günde 1 mg ARİMİDEX® veya plasebo ile 12–36 ay boyunca tedavi ederek değerlendirmiştir. ARİMİDEX® alan yalnızca 14 denek 36 ayı tamamlamıştır.

Büyüme ile ilişkili parametreler olan tahmini erişkin boyu, boy, boy SSS'si (standart sapma skoru) ve boy uzama hızı açısından plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Nihai boy verileri mevcut değildi. Tedavi edilen çocuk sayısı güvenlik ile ilgili güvenilir bir çıkarım yapmak için çok sınırlı olmakla birlikte, ARİMİDEX® kolunda plaseboya kıyasla artmış kırık oranı ve azalmış kemik mineral yoğunluğuna yönelik bir eğilim gözlenmiştir.

Testotoksikoz
Açık etiketli, karşılaştırmasız, çok merkezli bir çalışmada; ARİMİDEX® ve bikalutamid kombinasyonu ile tedavi edilen ailesel erkeklerle sınırlı erken puberte (testotoksikoz) tanısı bulunan 14 erkek hasta (2–9 yaş arası) değerlendirilmiştir. Birincil amaç, bu kombinasyon

tedavisinin 12 aylık dönemde etkililik ve güvenliliğini değerlendirmektir. Çalışmaya alınan 14 hastanın 13'ü 12 aylık kombinasyon tedavisini tamamlamış, bir hasta takipten çıkmıştır. Çalışmaya girişten önceki 6 aylık dönemdeki büyüme hızı ile karşılaştırıldığında, 12 aylık tedavi sonunda büyüme hızında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Jinekomasti çalışmaları
Çalışma 006, 12 aydan uzun süredir jinekomastili 82 pubertal erkeğin (11-18 yaş arası) günde 1 mg ARİMİDEX® veya plasebo ile altı aya kadar tedavi edildiği, randomize, çift-körlü, çok merkezli bir çalışmadır. Altı aylık tedavi sonunda, 1 mg ARİMİDEX® tedavi edilen grup 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 etiketli, çoklu dozlu bir farmakokinetik çalışmadır. İkincil amaçlar; hasta tolerabilitesini ve güvenliliğini ve 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.

McCune-Albright Sendromu çalışması
Çalışma 0046, McCune Albright sendromuna (MAS) sahip 28 kızda (2 yaş ila ≤10 yaş) yapılan uluslararası, çok merkezli, açık etiketli bir araştırma çalışmasıdır. Birincil amaç MAS hastalarında günde 1 mg ARİMİDEX®'in güvenliliği ve etkililiğini değerlendirmektir. Çalışma tedavisinin etkililiğinde, 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 ikinci 6 ay (7. ay ile 12. ay arası) sırasında belirgin derecede azalmıştır ($p<0.05$).

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Emilim
Anastrozolün absorbsiyonu hızlıdır ve maksimum plazma konsantrasyonu tipik olarak doz uygulanmasından sonra iki saat içinde oluşur (aç karnına). Yiyecekler emilim hızını biraz azaltır, ancak emilim miktarını etkilemez. Absorbsiyon hızındaki küçük değişikliğin, ARİMİDEX® tabletlerin günde bir kez dozlanması sırasında kararlı hal plazma konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı etkiler oluşturması beklenmez. Plazma anastrozol kararlı hal konsantrasyonlarının yaklaşık %90 ila %95'ine 7 günlük dozdan sonra ulaşılır ve birikim 3 ila 4 katıdır.

Anastrozol farmakokinetikleri postmenopozal kadınların yaşından bağımsızdır.

Dağılım
Anastrozolün sadece % 40'ı plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon
Anastrozol, postmenopozal kadınlarda kapsamlı şekilde metabolize edilir. Anastrozol metabolizması N-dealkilasyon, hidroksilasyon ve glukuronidasyon şeklinde gerçekleşir. Plazmadaki başlıca metabolit olan triazol, aromatazı inhibe etmez.

Eliminasyon
Anastrozol yavaş elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 40-50 saattir. Postmenopozal kadınlarda anastrozol büyük oranda metabolize olur, anastrozolün %10'undan daha azı 72 saat içinde idrarla değişmeden atılır. Metabolitleri öncelikle idrarla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum
Anastrozolün farmakokinetik parametrelerinin zamana veya doza bağımlı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet
Uygulanabilir değildir.

Yaşlılar
Postmenopozal kadınlarda, anastrozolün farmakokinetiği yaşa bağımlı değildir**.**

Pediyatrik popülasyon
Pubertal jinekomastiye sahip erkek çocuklarda (10-17 yaş), anastrozol hızla emilmiş, yaygın olarak dağılmış ve yaklaşık 2 günlük yarı ömürle yavaşça elimine edilmiştir. Anastrozolün klirensi kızlarda (3-10 yaş) daha büyük erkek çocuklara göre daha düşük ve maruziyet daha yüksek olmuştur. Kızlarda anastrozol yaygın olarak dağılmış ve yavaşça elimine edilmiştir.

Böbrek yetmezliği
Çalışma 1033IL/0018'de, oral uygulamayı takiben anastrozolün görünür klirensi (CL/F), şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerde (GFR <30 mL/dk) değişmemiştir; bu durum, anastrozolün öncelikle metabolizma yoluyla elimine edildiği gerçeğiyle tutarlıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda uzun dönem etkililik çalışmalarında gözlemlenen plazma anastrozol konsantrasyonları, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda görülen plazma anastrozol konsantrasyonları aralığındaydı. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ARİMİDEX® uygulaması dikkatli bir şekilde yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği
Oral uygulamayı takiben anastrozolün görünür klirensi (CL/F), stabil karaciğer sirozu olan gönüllülerde eşleştirilmiş kontrollere göre yaklaşık %30 daha düşüktü (Çalışma 1033IL/0014). Bununla birlikte, karaciğer sirozu olan gönüllülerdeki plazma anastrozol konsantrasyonları, diğer çalışmalarda normal deneklerde görülen konsantrasyon aralığı içindeydi. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzun dönem etkililik çalışmalarında gözlemlenen plazma anastrozol konsantrasyonları, karaciğer yetmezliği olmayan hastalarda görülen plazma anastrozol konsantrasyonları aralığındaydı.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve endike popülasyonda üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

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

Kronik Toksisite
Hayvan çalışmalarında toksisite sadece yüksek dozlarda gözlenmiştir. Çoklu doz toksisite çalışmalarında sıçan ve köpekler kullanılmıştır. Toksisiste çalışmalarında anastrozolün etkisiz seviyeleri saptanmamıştır. Düşük (1 mg/kg/gün) ve ara dozlarda (köpek 3 mg/kg/gün ve sıçan 5 mg/kg/gün) izlenen etkiler anastrozolün farmakolojik ya da enzim indükleyici özelliklerine bağlıdır ve anlamlı toksik veya dejeneratif değişimlerle ilgili değildir.

Mutajenisite
Anastrozol ile yapılan genetik toksikoloji çalışmalarında; ARİMİDEX®'in mutajen veya klastojen olmadığı görülmüştür.

Üreme Toksikolojisi

Bir doğurganlık çalışmasında, yeni sütten kesilmiş erkek sıçanlara, içme suyu vasıtasıyla 10 hafta süreyle oral olarak 50 veya 400 mg/L doz anastrozol verilmiştir. Ortalama plazma konsantrasyonları sırasıyla 44,4 (± 14,7) ng/mL ve 165 (± 90) ng/mL olarak ölçülmüştür. Çiftleşme indeksleri, her iki doz grubunda da olumsuz etkilenirken, doğurganlığın azalması yalnızca 400 mg/L doz seviyesinde belirgin olduğu görülmüştür. Tüm çiftleşme ve doğurganlık parametreleri 9 haftalık tedavi gerektirmeyen iyileşme periyodu sonrasında kontrol grubu değerlerine benzer olduğu için azalma geçicidir.

Anastrozolün dişi sıçanlara 1 mg/kg/gün oral olarak uygulanması kısırlık görülme sıklığının yükselmesini ve 0,02 mg/kg/gün'lük uygulanması ise pre-implementasyon kaybını oluşturmuştur. Bu etkiler klinik ile ilişkili dozlarda meydana gelmiştir. İnsandaki etki hariç tutulamaz. Bu etkiler bileşiğin farmakolojisiyle 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 üzerindeki farmakolojik etkisiyle ilgilidir. Maternal anastrozol tedavisi, yavruların davranış veya reprodüktif 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 uterin 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 düşünülmektedir.

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 düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddeler
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmektedir)
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 niteliği ve içeriği
Ambalaj PVC blister/alüminyum folyodur. Her karton kutu 28 tablet içerir.

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 Yönetmeliği" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:5
34394 Levent/Şişli, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2021/154

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
07.06.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
……..