

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anastrozol Stada 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 92,75 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä A1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Pitkälle edenneen rintasyövän hoito postmenopausaalisille naisille. Tehoa ei ole osoitettu estrogeenireseptorinegatiivisille potilaille, joille aikaisempi tamoksifeenihoito ei ole tuottanut kliinistä hoitovastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Suosittelun annos aikuisille mukaan lukien iäkkäät, on yksi kalvopäällysteinen tabletti (1 mg) suun kautta kerran päivässä.

Erikoisryhmät:

Lapset ja nuoret:

Käyttöä lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tulee anastrotsoli annostella varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta:

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa niiden potilaiden kanssa, joilla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Anastrotsoli otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Anastrotsoli on vasta-aiheinen

- raskaana oleville ja imettäville naisille
- potilaille, joilla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Anastrotsolia ei tule käyttää premenopausaalisten naisten hoidossa. Vaihdevuodet on määriteltävä biokemiallisin menetelmin [luteinisoivan hormonin (LH:n), follikkeleita stimuloivan hormonin (FSH:n) ja/tai estradiolitason määritysten avulla] aina, jos potilaan menopausaalinen vaihe on vähänkään epävarma. Anastrotsolin ja LHRH-analogien yhteiskäyttöä tukevaa dataa ei ole.

Anastrotsolin ja tamoksifeenin tai estrogeenia sisältävien lääkehoitojen samanaikaista antoa on vältettävä, sillä yhteiskäyttö voi heikentää anastrotsolin tehoa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vaikutukset luuston mineraalitiheyteen

Koska anastrotsoli alentaa veren estrogeenipitoisuutta, se voi aiheuttaa luun mineraalitiheyden pienenemistä, ja saattaa tämän seurauksena lisätä murtumariskiä (ks. kohta 4.8).

Jos naisella on riski luukadolle, luun mineraalitiheys olisi mitattava hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti sen jälkeen. Luukadon ehkäisy tai hoito on aloitettava asianmukaisella tavalla ja seurattava tarkoin. Spesifisten lääkehoitojen, kuten bisfosfonaattien, käyttö saattaa estää anastrotsolin aiheuttaman luuston mineraalikadon pahenemisen postmenopausaalisilla naisilla. Tällaisten lääkkeiden käyttöä voidaan siis harkita (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Anastrotsolin käyttöä ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Potilaan altistuminen anastrotsolille saattaa lisääntyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Anastrotsolin käytössä kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on siksi syytä varovaisuuteen (ks. kohta 4.2). Hoidon olisi perustuttava yksilölliseen hoidosta saatavissa olevien hyötyjen ja siihen mahdollisesti liittyvien riskien arviointiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Anastrotsolin turvallisuutta ei ole selvitetty rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaan altistuminen anastrotsolille ei lisäännä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulusten suodattumisnopeus < 30 ml/min, ks. kohta 5.2). Anastrotsolin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Anastrotsolin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Anastrotsolia ei pidä käyttää kasvuhormonihoidon lisänä pojille, joilla on kasvuhormonin puutos. Tehoa ja turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli laskee estradiolipitoisuutta, anastrotsolia ei myöskään saa käyttää kasvuhormonihoidon lisänä tytöille, joilla on kasvuhormonin puutos. Tietoa pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

Yliherkkyys laktoosille

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-

intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro on osoitettu, että anastrotsoli estää sytokromi P450 isoentsyymejä 1A2, 2C8/9 ja 3A4, mutta kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa fenatsonin ja varfariinin kanssa on kuitenkin todettu, että 1 mg:n anastrotsoliannos ei merkittävästi estä fenatsonin eikä R- ja S-varfariinin metaboliaa, mikä puolestaan viittaisi siihen, että anastrotsolin käyttö yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa todennäköisesti ei aiheuttaisi kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden kanssa.

Ei tiedetä, mitkä entsyymit välittävät anastrotsolin metaboliaa. Simetidiinillä, joka on heikko ja epäspesifi CYP-entsyymien estäjä, ei ollut vaikutusta anastrotsolipitoisuuksiin plasmassa. Potenttien CYP-entsyymien estäjien mahdollisia vaikutuksia ei tunneta.

Kliinisten tutkimusten turvallisuustietokannasta ei ole löytynyt osoitusta kliinisesti merkittävistä, anastrotsolihoitoa saavilla potilailla ilmenevistä interaktioista muiden yleisesti käytössä olevien reseptilääkkeiden kanssa. Kliinisesti merkittäviä interaktioita ei myöskään esim. todettu bisfosfonaattien kanssa (ks. kohta 5.1).

Tamoksifeenia tai estrogeenia sisältävien hoitojen samanaikaista antoa anastrotsolin kanssa olisi vältettävä, sillä tämä voi heikentää anastrotsolin farmakologista vaikutusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoa anastrotsolin käytöstä raskaana oleville potilaille ei ole. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksikologisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää anastrotsolia (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tietoa anastrotsolin käytöstä imettäville äideille ei ole. Imettävät äidit eivät saa käyttää anastrotsolia (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Anastrotsolin mahdollisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Anastrotsolilla ei ole lainkaan tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu anastrotsolin käytön yhteydessä ja varovaisuutta tulee noudattaa ajettaessa tai koneita käytettäessä, jos tällaisia oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisten tutkimusten sekä markkinoille tulon jälkeen suoritettujen tutkimusten yhteydessä ja spontaaniraportoinnista kerätyt haittavaikutustiedot. Haittavaikutusfrekvenssit on laskettu laajassa kliinisessä faasin III tutkimuksessa raportoitujen tapausten perusteella, ellei muuta mainita. Kyseiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 9 366 postmenopausaalista naista, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä ja jotka saivat adjuvanttihoitoa viiden vuoden ajan (ns. ATAC-tutkimus, eli Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination -tutkimus).

Alla luetellut haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmäluokittain, ja ne on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen	(>1/10)
yleinen	(≥1/100, <1/10)
melko harvinainen	(≥1/1 000, <1/100)
harvinainen	(≥1/10 000, <1/1 000)
hyvin harvinainen	(≤1/10 000)

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottuma, nivelkivut, nivelten jäykkyys, artriitti ja voimattomuus.

Taulukko 1. Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain

<i>Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain ja yleisyytensä mukaan ryhmiteltyinä</i>		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleiset:	ruokahaluttomuus, hyperkolesterolemia
	Melko harvinaiset:	hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntykö lisäkilpirauhashormonin määrä)
Hermosto	Hyvin yleiset:	päänsärky
	Yleiset:	uneliaisuus, karpaalikanavaoireyhtymä*, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia, makuaisin menetys ja makujen vääristyminen)
Verisuonisto	Hyvin yleiset:	kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset:	pahoinvointi
	Yleiset:	ripuli, oksentelu
Maksa ja sappi	Yleiset:	alkalisen fosfataasin nousu, ALAT- ja ASAT-arvojen nousu
	Melko harvinaiset:	gamma-GT:n ja bilirubiiniarvon nousu, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleiset:	ihottuma
	Yleiset:	hiusten oheneminen (alopecia), allergiset reaktiot
	Melko harvinaiset:	urtikaria
	Harvinaiset:	erythema multiforme, anafylaktoidiset reaktiot, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien muutamat Henoch-Schönleinin purppura -

		tapaukset)**
	Hyvin harvinaiset:	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset:	nivelkiput/jäykät nivelet, artriitti, osteoporoosi
	Yleiset:	luustokipu, myalgia
	Melko harvinaiset:	napsusormisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset:	emättimen kuivuus, verenvuodot emättimestä***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset:	voimattomuus

* Karpaalikanavaoireyhtymää on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu useammin anastrotsolia saavilla potilailla kuin tamoksifeenia saavilla potilailla. Pääosa näistä tapahtumista ilmeni kuitenkin potilailla, joilla oli jokin todettavissa oleva riskitekijä tällaisen oireyhtymän synnylle.

** Koska kutaanista vaskuliittia ja Henoch-Schönleinin purppuraa ei havaittu ATAC-tutkimuksessa, näiden tapahtumien frekvenssiluokituksena voidaan pahimman mahdollisen tilanteen piste-estimaation perusteella pitää ”harvinainen” ($\geq 0,01$ % ja $< 0,1$ %).

*** Verenvuotoa emättimestä on raportoitu yleisesti, pääasiassa edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla, ensimmäisten viikkojen aikana sen jälkeen, kun aiemmin käytetty hormonihoito on vaihdettu anastrotsoliin. Jos verenvuoto jatkuu, lisätutkimuksia tulee harkita.

Alla olevassa taulukossa kuvataan ATAC-tutkimuksessa keskimäärin 68 kuukautta kestäneen seurantajakson aikana esiintyneiden ennalta määriteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys syy-yhteydestä riippumatta tutkimushoidon aikana ja 14 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Taulukko 2. ATAC-tutkimuksessa esiintyneet, ennalta määritellyt haittavaikutukset

<i>Haittatapahtuma</i>	<i>Anastrotsoli (N=3092)</i>	<i>Tamoksifeeni (N=3094)</i>
Kuumat aallot	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Nivelkipu/jäykkyys	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Mielialahäiriöt	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Väsymys/voimattomuus	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Pahoinvointi ja oksentelu	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Luunmurtumat	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Selkärangan, lonkan tai ranteen murtumat/Collesin murtumat	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Rannemurtumat/Collesin murtumat	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Selkärangan murtumat	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Lonkamurtumat	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Kaihit	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Verenvuoto emättimestä	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskeeminen aivoverisuonisairaus	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)

Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Sydäninfarkti	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Sepelvaltimotapahtuma	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Sydänlihaskeskemia	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Emätineritys	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Laskimon tromboembolinen tapahtuma	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Syvä laskimotromboosi (DVT) ja keuhkoembolia (PE)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskeeminen aivoverisuonitapahtuma	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumin syöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Murtumien ilmaantuvuus oli 22/1 000 potilasvuotta anastrotsolilla ja 15/1 000 potilasvuotta tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli keskimäärin 68 kuukautta.

Murtumien esiintyvyys anastrotsoliryhmässä oli samaa luokkaa kuin postmenopausaalissa populaatiossa yleensä. Osteoporoosin esiintyvyys oli 10,5 % anastrotsoliryhmässä ja 7,3 % tamoksifeeniryhmässä.

Sitä ei ole tutkittu, johtuvatko ATAC-tutkimuksessa esiintyneet murtumat ja osteoporoosi anastrotsolista vai tamoksifeenin mahdollisesta suojaavasta vaikutuksesta tai molemmista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta tahattomasta yliannostuksesta on vain vähän. Eläinkokeissa anastrotsolin akuutti toksisuus on ollut vähäinen.

Kliinisiä tutkimuksia on tehty usein eri annoksina, ja anastrotsolia on annettu terveille vapaaehtoisille miehille 60 mg:n kerta-annoksiin saakka sekä postmenopausaalille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille 10 mg:aan saakka annettuna kerran päivässä. Nämä em. annokset olivat hyvin siedettyjä. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa anastrotsolin kerta-annosta ei ole määritetty. Erityistä vastalääkettä yliannostukseen ei ole, ja hoito on oireiden mukaista.

Yliannostuksen hoidossa tulee ottaa huomioon, että potilas on voinut ottaa useita eri aineita. Potilaan oksennuttamista voidaan suorittaa edellyttäen, että potilas on tajuissaan. Dialyysistä voi olla apua, koska anastrotsoli sitoutuu vain vähäisessä määrin seerumin proteiineihin. Tavanomainen tukihoito, johon kuuluu elintoimintojen tiheään toistuva tarkkailu ja potilaan jatkuva seuranta, on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Entsyymi-inhibiittorit, ATC-koodi: L02B G03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Anastrotsoli on tehokas ja erittäin selektiivinen ei-steroidaalinen aromataasi-inhibiittori.

Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu ensisijaisesti androsteenidionin muuttuessa estroniksi aromataasientsyymikompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuttuu edelleen estradioliksi. On osoitettu, että seerumin estradiolipitoisuuden pieneneminen on eduksi naisille, joilla on rintasyöpä. Postmenopausaalisilla naisilla anastrotsoli 1 mg:n päiväannoksella aiheutti yli 80 %:n estradiolipitoisuuden pienenemisen mitattuna hyvin herkällä analyysimenetelmällä.

Anastrotsolilla ei ole progestogeenistä, androgeenistä eikä estrogeenistä vaikutusta.

Anastrotsolin päiväannoksilla 10 mg:aan saakka ei ole vaikutusta kortisolin eikä aldosteronin eritykseen mitattuna ennen ACTH-rasituskoetta tai sen jälkeen. Kortikoidilisää ei sen vuoksi tarvita hoidon aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pitkälle edennyt rintasyöpä

Postmenopausaalisten, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavien naisten ensilinjan hoito: Kaksi kaksoissokkoutettua kliinistä tutkimusta samanlaisin tutkimusasetelmin (tutkimukset 1033IL/0030 ja 1033IL/0027) suoritettiin anastrotsolihoiton tehon arvioimiseksi suhteessa tamoksifeeniin postmenopausaalisten, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavien naisten ensilinjan hoidossa. Näitä tutkimuksia varten yhteensä 1 021 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 1 mg anastrotsolia tai 20 mg tamoksifeenia kerran vuorokaudessa. Molempien tutkimusten ensisijaisina päätepisteinä olivat kasvainsairauden eteneminen, objektiivinen tuumorivaste sekä turvallisuus.

Tutkimuksessa 1033IL/0030 anastrotsoli oli tilastollisesti merkittävästi tamoksifeenia parempi mitä ensisijaisena päätepisteenä olevaan kasvainsairauden etenemiseen tulee (riskisuhte $HR = 1,42$; 95 %:n luottamusväli: 1,11 - 1,82). Mediaaniaika sairauden etenemiseen oli 11,1 kuukautta anastrotsoliryhmässä ja 5,6 kuukautta tamoksifeeniryhmässä ($p = 0,006$). Objektiivinen tuumorivaste oli samankaltainen anastrotsoli- ja tamoksifeeniryhmissä. Tutkimuksessa 1033IL/0027 anastrotsolin ja tamoksifeenin objektiiviset tuumorivasteet sekä aika kasvainsairauden etenemiseen olivat samankaltaiset. Sekundaaristen päätepisteiden tulokset tukivat ensisijaisien päätepisteiden tuloksia. Näiden molempien tutkimusten aikana ilmeni liian vähän kuolemantapauksia kaikissa hoitoryhmissä, jotta mahdollisista eroavaisuuksista kokonaisuutena voitaisiin tehdä päätelmiä.

Postmenopausaalisten, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavien naisten toisen linjan hoito:

Kaksi kliinistä tutkimusta (tutkimukset 0004 ja 0005) anastrotsolin vaikutusten selvittämiseksi on suoritettu postmenopausaalisilla, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavilla naisilla, joiden sairaus oli edennyt pitkälle edenneeseen tai varhaisvaiheen rintasyövän hoitoon saadun tamoksifeenihoiton jälkeen. Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 1 mg:n tai 10 mg:n anastrotsoliannokset kerran vuorokaudessa tai 40 mg:n megestroliasetaattiannokset neljä kertaa päivässä. Tutkimuksen ensisijaiset päätemuuttujat olivat aika taudin etenemiseen ja objektiivinen vaste. Lisäksi laskettiin stabiilin sairausvaiheen pitkittymiseen liittyviä lukuja (yli 24 viikkoa), taudin etenemisnopeutta ja eloonjäämiseen liittyviä muuttujia. Kummassakaan tutkimuksessa ei havaittu merkittävää eroa eri hoitoryhmien välillä minkään tehoparametrin suhteen.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän adjuvanttihoito hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavilla naisilla:

Laajassa faasin III tutkimuksessa 9 366 postmenopausaalisella naisella, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä, 5 vuotta kestäneellä hoidolla anastrotsolilla saatiin tilastollisesti enemmän tautivapaata elinaikaa kuin tamoksifeenilla. Tätäkin suurempi ero taudittomassa elinajassa anastrotsolin hyväksi havaittiin edeltä määritellyssä hormonireseptoriposiitivisessa potilasryhmässä.

Taulukko 3. Yhteenvedo ATAC-tutkimuksen päätepisteistä: 5 vuotta kestäneen hoidon lopputulokset

Tehomuuttajat	Tapahtumien lukumäärä (esiintyvyys)			
	<i>Intent-to-treat-populaatio</i>		<i>Potilaat, joilla hormonireseptoriposiitivinen kasvain</i>	
	<i>Anastrotsoli (N= 3 125)</i>	<i>Tamoksifeeni (N= 3 116)</i>	<i>Anastrotsoli (N= 2 618)</i>	<i>Tamoksifeeni (N= 2 598)</i>
<i>Tautivapaa elossaoloaika^a</i>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
riskisuhde, HR	0,87		0,83	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,78 - 0,97		0,73 - 0,94	
p-arvo	0,0127		0,0049	
<i>Elossaoloaika ilman etäpesäkkeitä^b</i>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
riskisuhde, HR	0,94		0,93	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,83 - 1,06		0,80 - 1,07	
p-arvo	0,2850		0,2838	
<i>Aika taudin uusiutumiseen^c</i>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
riskisuhde, HR	0,79		0,74	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,70 - 0,90		0,64 - 0,87	
p-arvo	0,0005		0,0002	
<i>Aika etämetastaasin esiintymiseen^d</i>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
riskisuhde, HR	0,86		0,84	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,74 - 0,99		0,70 - 1,00	
p-arvo	0,0427		0,0559	
<i>Toisen rinnan primaarisyöpäkasvaimen ilmaantuvuus</i>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
kerroinsuhde, odds ratio	0,59		0,47	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,39 - 0,89		0,30 - 0,76	
p-arvo	0,0131		0,0018	
<i>Kokonaiseloonjääminen^e</i>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
riskisuhde, HR	0,97		0,97	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,85 - 1,12		0,83 - 1,14	
p-arvo	0,7142		0,7339	

^aTautivapaa elossaoloaika sisältää kaikki taudin uusiutumiset ja tarkoittaa aikaa taudin ensimmäiseen paikalliseen uusiutumiseen, toisen rinnan syövän ensimmäiseen esiintymiseen, etämetastaasin esiintymiseen tai kuolemaan (mistä tahansa syystä).

^bElossaoloaika ilman etäpesäkkeitä tarkoittaa aikaa etämetastaasin ensimmäiseen esiintymiseen tai kuolemaan (mistä tahansa syystä).

^cAika taudin uusiutumiseen tarkoittaa aikaa taudin ensimmäiseen paikalliseen uusiutumiseen, toisen rinnan syövän ensimmäiseen esiintymiseen, etämetastaasin esiintymiseen tai rintasyövästä johtuvaan kuolemaan.

^dAika etämetastaasin esiintymiseen tarkoittaa aikaa etämetastaasin ensimmäiseen esiintymiseen tai rintasyövästä johtuvaan kuolemaan.

^e Kuolleiden potilaiden osuus (%).

Kun anastrotsolia ja tamoksifeenia annettiin samanaikaisesti, teho oli kaikilla potilailla (myös hormoni reseptoripositiivisilla potilailla) samanlainen kuin annettaessa pelkästään tamoksifeenia. Tämä hoitoryhmä vedettiin pois tutkimuksesta.

Keskimäärin 10 vuotta kestäneen seurannan jälkeen tehdyn tulospäivityksen yhteydessä todettiin anastrotsoli hoidon tehoperametrioiden suhteessa tamoksifeeni hoidon vastaaviin lukuihin säilyneen samankaltaisina kuin aikaisempienkin analyysien yhteydessä.

Varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoito hormoni reseptoripositiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidetaan myös tamoksifeenilla:

Faasin III kliinisessä tutkimuksessa (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8, eli ABCSG 8 -tutkimus) tutkittiin 2 579 postmenopausaalista, varhaisvaiheen hormoni reseptoripositiivista rintasyöpää sairastavaa naista, jotka oli leikattu. Osalle potilaista oli annettu leikkauksen jälkeistä sädehoitoa ja osalle ei (kemoterapiaa ei annettu). Tutkimuksessa osa potilaista siirrettiin kahden vuoden tamoksifeeni hoidon jälkeen anastrotsoliin. Seuranta-ajan mediaanin ollessa 24 kuukautta tautivapaa elossaoloaika oli anastrotsolia saaneilla potilailla pidempi kuin potilailla, jotka jatkoivat tamoksifeenihoitoaan.

Taulukko 4. ABCSG 8 -tutkimuksen päätemuuttujat ja tutkimustulosten yhteenveto

Tehomuuttujat	Tapahtumien lukumäärä (esiintyvyys)	
	<i>Anastrotsoli (N = 1 297)</i>	<i>Tamoksifeeni (N = 1 282)</i>
<i>Tautivapaa elossaoloaika</i>	65 (5,0)	93 (7,3)
riskisuhde, HR	0,67	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,49 - 0,92	
p-arvo	0,014	
<i>Aika mihin tahansa taudin uusiutumistapahtumaan</i>	36 (2,8)	66 (5,1)
riskisuhde, HR	0,53	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,35 - 0,79	
p-arvo	0,002	
<i>Aika taudin etäpesäkkeeseen uusiutumaan</i>	22 (1,7)	41 (3,2)
riskisuhde, HR	0,52	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,31 - 0,88	
p-arvo	0,015	
<i>Toisen rinnan primaarikasvain</i>	7 (0,5)	15 (1,2)
kerroinsuhde, odds ratio	0,46	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,19 - 1,13	
p-arvo	0,090	
<i>Kokonaiseloonjääminen</i>	43 (3,3)	45 (3,5)
riskisuhde, HR	0,96	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,63 - 1,46	
p-arvo	0,840	

Kaksi samankaltaista tutkimusta (GABG/ARNO 95 ja ITA) on myös tehty. Toisessa näistä potilaat leikattiin ja heille annettiin kemoterapiaa. Näiden tutkimusten tulokset sekä ABCSG 8- ja GABG/ARNO 95 -tutkimusten yhdistetyt analyysit tukivat em. ABCSG 8 -tutkimuksessa saatuja tuloksia.

Anastrotsolin turvallisuusprofiili näissä kolmessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavilla, postmenopausaalisilla potilailla määritetty turvallisuusprofiili.

Luun mineraalitiheys (BMD):

Faasin III/IV SABRE-tutkimuksessa (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) 234 postmenopausaalista, varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavaa naista ryhmiteltiin anastrotsolihoitoa suunniteltaessa sen mukaan, oliko heillä pieni, kohtalainen vai suuri murtumariski. Ensisijaisena tehoparametrina oli lannerangan luumassan määrittäminen DEXA:n avulla. Kaikki tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat D-vitamiini- ja kalsiumilisää. Pienen riskin ryhmässä potilaat saivat anastrotsolia yksinään (N = 42), kohtalaisen riskin ryhmään kuuluvat potilaat satunnaistettiin käyttämään anastrotsolia ja kerran viikossa otettavaa 35 mg:n risedronaattiannosta (N = 77) tai anastrotsolia ja lumelääkettä (N = 77), ja suuren riskin potilaat saivat anastrotsolia yhdessä 35 mg:n, kerran viikossa otettavan risedronaattiannostoksen kanssa (N = 38). Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli lannerangan luumassan muutos lähtötasosta 12 kuukauteen saakka.

12 kuukauden kuluttua suoritettu pääanalyysi osoitti, että kohtalaisen tai suuren riskin potilaiden luun mineraalitiheys (arvioituna DEXA:n avulla mitatun lannerangan luuston mineraalitiheyden perusteella) ei muuttunut, kun potilaat käyttivät 1 mg anastrotsolia päivittäin yhdistettynä 35 mg:n viikoittaiseen risedronaattiannokseen.

Lisäksi pienen riskin ryhmässä, jossa potilaat saivat anastrotsolia (1 mg/vrk) yksinään, nähtiin luun mineraalitiheyden pienenemistä (tosin muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä). Nämä löydökset vastasivat hyvin 12 kuukauden kohdalla todetun toissijaisen muuttujan, eli lonkan kokonais-BMD:n, tuloksia.

Tämä tutkimus osoittaa, että bisfosfonaattien käyttöä voidaan harkita mahdollisen luun mineraalikadon ehkäisemiseksi postmenopausaalisilla, varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla, joille anastrotsolihoitoa suunnitellaan.

Pediatriset potilaat

Anastrotsolia ei ole hyväksytty lasten ja nuorten hoitoon. Tehoa ei ole osoitettu pediatriassa populaatioilla suoritetuissa tutkimuksissa (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä on liian rajallinen, jotta tutkimustulosten perusteella voitaisiin tehdä luotettavia, lääkkeen turvallisuutta koskevia johtopäätöksiä. Tiedot anastrotsolin mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista lapsilla ja nuorilla puuttuvat (ks. myös kohta 5.3).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset anastrotsolin käytöstä pediatrien potilasryhmien kasvuhormonin puutoksen aiheuttaman lyhytkasvuisuuden, testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin oireyhtymän hoidossa (ks. kohta 4.2).

Kasvuhormonin puutoksen aiheuttama lyhytkasvuisuus:

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin anastrotsolin vaikutuksia puberteettivaiheessa oleviin poikiin (ikä 11 - 16 vuotta; osallistujien lkm: 52), kun poikien kasvuhormonin puutteeseen annettiin joko 1 mg anastrotsolia/vrk tai lumelääkettä yhdessä kasvuhormonin kanssa 12 - 36 kuukauden ajan. Anastrotsolia saaneista tutkimushenkilöistä vain 14 jatkoi tutkimuksessa koko 36 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja suhteessa lumelääkkeeseen mitä tulee kasvuun liittyviin parametreihin (kuten aikuisiän ennustettu pituus, mitattu pituus, pituuden keskihajonta ja kasvunopeus). Tutkimukseen osallistuneiden poikien lopullinen, saavutettu pituus ei ole tiedossa. Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian pieni, jotta lääkkeen turvallisuudesta voitaisiin tehdä luotettavia päätelmiä, mutta anastrotsolihaarassa todettiin enemmän murtumia ja taipumusta pienempään luun mineraalitiheyteen verrattuna lumelääkehaaraan.

Testotoksikoosi:

Avoimessa, ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14 familiaalista pojan enneaikaista puberteettia (testotoksikoosia) sairastavaa poikaa (ikä: 2 - 9 vuotta), joita hoidettiin anastrotsolin ja bikalutamidin yhdistelmällä. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tämän yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 pojasta 13 jatkoi yhdistelmähoidoa koko 12 kuukauden ajan (yhtä potilasta ei tavoitettu seurantaa varten). 12 kuukauden hoitajakson jälkeen kasvunopeudessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, kun sitä verrattiin potilaiden kasvunopeuteen tutkimusta edeltäneiden kuuden kuukauden aikana.

Gynekomastiatutkimukset:

Tutkimus 0006 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jonka yhteydessä 82 murrosikäistä, 11 - 18-vuotiasta poikaa, joilla oli ollut gynekomastia vähintään 12 kuukauden ajan, saivat joko anastrotsolia (1 mg/vrk) tai lumelääkettä (joka päivä) 6 kuukauden ajan. Tässä tutkimuksessa ei anastrotsoli- ja lumelääkeryhmien välillä todettu merkittävää eroa rintojen kokonaisuudessa 50 % :in tai tätä suuremman pienentymisen osalta.

Tutkimus 0001 oli avoin, toistuvien annosten toteutettu farmakokineettinen tutkimus, jossa 36:lle murrosikäiselle pojalle, jolla oli ollut gynekomastia vähemmän kuin 12 kuukauden ajan, annettiin 1 mg anastrotsolia/vrk. Tutkimuksen toissijaisena tarkoituksena oli arvioida sellaisten potilaiden osuus, joilla molempien gynekomastisten rintojen kokonaisuudessa väheni ainakin 50 % päivän 1 ja 6 kuukauden hoitajakson päättymisen välisenä aikana. Lisäksi tutkimuksessa arvioitiin lääkityksen siedettävyyttä ja turvallisuutta. Kuuden kuukauden jälkeen rintojen vähintään 50 % :in kokonaisuudessa pienentymistä todettiin 56 % :lla (20/36) pojista.

Mc Cune-Albrightin oireyhtymään liittyvä tutkimus:

Tutkimus 0046 oli kansainvälinen, avoin monikeskustutkimus, jossa anastrotsolia annettiin 28 McCune-Albrightin oireyhtymää (MAS) sairastavalle tytölle (2 - 10-vuotiaat). Tutkimuksen pääasiallisena tarkoituksena oli selvittää anastrotsolin (annoksella 1 mg/vrk) tehoa ja turvallisuutta MAS-potilaiden hoidossa. Tutkimushoidon tehon mittarina pidettiin sellaisten potilaiden osuus, jotka täyttivät tietyt emätinverenvuotoihin, luustoikään sekä kasvunopeuteen liittyvät, etukäteen määritellyt kriteerit.

Hoidon aikana ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta niiden päivien esiintymistiheydessä, jolloin emättimen verenvuotoa ilmeni. Tannerin asteikolla (Tanner staging) keskimääräisessä munasarjojen tai kohdun koossa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä muutoksia. Lähtötilanteeseen verrattuna luun ikääntymisen nopeudessa ei hoidon aikana havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta.

Kasvunopeudessa (cm/vuosi) sen sijaan havaittiin merkittävää hidastumista ($p < 0,5$) tilanteesta ennen hoidon aloittamista (kuukautena 0) hoitokuukauden 12 loppuun mennessä, sekä ennen hoidon aloittamista jälkimmäiseen 6 kuukauden hoitajaksoon mennessä (kuukausina 7 - 12).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Anastrotsolin imeytyminen on nopeaa ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 2 tunnin kuluessa annostelusta (paastotilanteessa). Ruoka hidastaa hieman imeytymisen nopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneen lääkeaineen määrään. Imeytymisnopeuden pienen muutoksen ei oleteta johtavan

kliinisesti merkittävään vaikutukseen vakaan tilan pitoisuuksissa plasmassa annosteltaessa anastrotsolia kerran päivässä. Noin 90–95% anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan 7 päivän päivittäisen kerta-annoksen jälkeen. Lääkkeen kertyminen on noin 3-4-kertaista. Anastrotsolin farmakokineettiset parametrit eivät ole riippuvaisia ajasta tai annoksesta.

Anastrotsolin farmakokinetiikka on riippumaton postmenopausaalisten naisten iästä.

Jakaantuminen

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti; sen eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 40–50 tuntia.

Metabolia

Anastrotsoli metaboloituu suurelta osin postmenopausaalisilla naisilla, ja vähemmän kuin 10 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 72 tunnin kuluessa annoksesta. Anastrotsoli metaboloituu N-dealkyloitumalla, hydroksyloitumalla ja glukuronidoitumalla. Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Triatsoli on plasmassa esiintyvä päämetaboliitti eikä se inhiboi aromataasia.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma potilailla, joilla oli stabiili maksakirroosi oli noin 30 % pienempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (tutkimus 1033IL/0014). Maksakirroosia sairastavien vapaaehtoisten koehenkilöiden anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin muihin tutkimuksiin osallistuneilta, ns. normaaleilta koehenkilöiltä mitattujen arvojen vaihteluvälin rajoissa. Pitkäaikaisissa tehoa selvittäneissä tutkimuksissa maksan vajaatoimintapotilaiden anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat normaalin maksan toiminnan omaavilta potilailta mitattujen pitoisuuksien vaihteluvälin rajoissa.

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma ei muuttunut vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min) sairastavilla koehenkilöillä tutkimuksessa 1033IL/0018. Tämä tulos on yhdenmukainen sen tosiasian kanssa, että anastrotsoli erittyy pääosin metaboloitumisen kautta. Pitkäaikaisissa tehoa selvittäneissä tutkimuksissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat normaalin munuaisten funktion omaavilta potilailta mitattujen pitoisuuksien rajoissa. Anastrotsolin käytössä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on syytä varovaisuuteen (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Murrosikään liittyvää gynekomastiaa sairastavilla, 10 - 17-vuotiailla pojilla anastrotsolin todettiin imeytyvän nopeasti, sen jakaantumisen todettiin olevan laajaa, ja sen eliminoitumisen olevan hidasta siten, että puoliintumisaika oli noin kaksi vuorokautta. Anastrotsolin puhdistuma oli 3 - 10-vuotiailla tytöillä hitaampaa ja altistuminen suurempaa kuin pojilla. Tytöillä anastrotsolin jakaantuminen oli laajaa ja eliminoituminen hidasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan tämän lääkkeen kohderyhmälle.

Akuutti toksisuus

Eläinkokeissa toksisuutta havaittiin vain korkeilla annoksilla. Jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa anastrotsolin keskimääräinen letaali oraalinen annos oli yli 100 mg/kg/vrk, ja letaali intraperitoneaalinen annos yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyssä akuutissa toksisuustutkimuksessa keskimääräinen letaali oraalinen annos oli yli 45 mg/kg/vrk.

Krooninen toksisuus

Eläinkokeissa haittavaikutuksia todettiin vain korkeilla annoksilla. Toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneissä kokeissa käytettiin rottia ja koiria. Annostasoa, jolla vaikutuksia ei olisi lainkaan ilmennyt, ei voitu määrittää; mutta vaikutukset, joita havaittiin pienillä (1 mg/kg/vrk) ja keskisuurilla annoksilla (koira 3 mg/kg/vrk; rotta 5 mg/kg/vrk), liittyivät joko anastrotsolin farmakologisiin tai entsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin, eikä niihin liittynyt merkittäviä toksisia eikä degeneratiivisia muutoksia.

Mutageenisuus

Anastrotsolilla suoritettavat geenitoksisuuskokeet ovat osoittaneet, että lääkeaine ei ole mutageeninen eikä klastogeeninen.

Lisääntymistoksisuus

Eräissä hedelmällisyystutkimuksissa vastikään vieroitetuille urosrotille annettiin anastrotsolia suun kautta annoksella 50 tai 400 mg/1 juomavedessä kymmenen viikon ajan. Mitatut keskimääräiset pitoisuudet eläinten plasmassa olivat tuolloin 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml ja 165 (± 90) ng/ml. Aine vaikutti haitallisesti paritteluun kummassakin ryhmässä, mutta hedelmällisyyden heikentyminen oli ilmeistä vain annostasolla 400 mg/1. Hedelmällisyyden heikentyminen oli ohimenevää, sillä yhdeksän viikon lääkkeettömän jakson jälkeen kaikki parittelu- ja hedelmällisyysparametrit olivat samankaltaiset kuin verrokkiryhmässä.

Anastrotsolin oraalinen anto naarasrotille suurensi huomattavasti hedelmättömyyden ilmaantuvuutta, kun annos oli 1 mg/kg/päivä, ja annoksella 0,02 mg/kg/päivä munasolujen implantaatio väheni. Nämä vaikutukset ilmenivät kliinisesti relevanteilla annoksilla. Vaikutusta ei voida pois sulkea ihmisellä. Nämä vaikutukset liittyivät yhdisteen farmakologisiin ominaisuuksiin ja ne olivat täysin palautuvia, kun anastrotsolin anto keskeytettiin 5 viikoksi.

Anastrotsolin oraalinen anto tiineille rotille ja kaneille ei aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia annoksiin 1,0 mg/kg/vrk (rotta) ja 0,2 mg/kg/vrk (kani) saakka. Havaitut vaikutukset (istukan suureneminen rotilla ja raskauden keskeytyminen kaneilla) liittyivät yhdisteen farmakologisiin ominaisuuksiin.

Kun 0,02 mg/kg/vrk ja sitä suurempia annoksia anastrotsolia annettiin rotille (tiineyspäivästä 17 alkaen aina päivään 22 poikasten syntymän jälkeen), syntyneiden poikueiden eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset johtuvat anastrotsolin farmakologisista vaikutuksista synnytystapahtumaan. Haitallisia vaikutuksia anastrotsolia saaneiden emooläinten ensimmäisen sukupolven jälkeläisten käytöksessä tai lisääntymiskäyttäytymisessä ei todettu.

Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä onkogeneisuustutkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin, naarailla kohdun stromaalisiiin polyyppeihin sekä koirasrotilla kilpirauhasadenoomiin, mutta vain suurin, 25 mg/kg:n vuorokausiannoksin. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka ovat 100 kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät hoitoannokset, joten niitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä anastrotsolihoitoa saavien potilaiden kannalta.

Kaksi vuotta kestäneessä onkogeneisuustutkimuksessa hiirillä ilmaantui hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia sairastuvuudessa eri lymforetikulaarisiiin kasvaimiin (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailla ja suurempi lymfoomakuolleisuus verrattuna hoitamattomiin hiiriin). Näiden muutosten katsotaan olevan hiirille spesifisiä aromataasi-inhibition vaikutuksia eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä anastrotsolihoitoa saaville potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiidin:

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni 25
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Puuvillasiemenöljy, hydrattu
Tärkkelys, esigelatinoitu, muunnettu (alkuperä: maissi)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 28, 30, 50, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23466

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.1.2016