

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Arimidex 1 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 93 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti kooltaan noin 6,1 mm, jonka yhdelle puolella on merkitty ”A” ja toiselle puolelle ”Adx1”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Arimidex on tarkoitettu:

- Pitkälle edenneen hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän hoitoon postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat saaneet 2-3 vuotta tamoksifeenia liitännäishoitona.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Arimidex-valmisteen suositeltu annos aikuisille, myös iäkkäille, on yksi 1 mg:n tabletti kerran päivässä.

Varhaisvaiheen invasiivisen hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishormonihoiton suositeltu kesto postmenopausaalisilla naisilla on viisi vuotta.

Erityisryhmät

Pediatriiset potilaat

Arimidex-valmistetta ei suositella lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Arimidex-valmisteen annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksasairaus. Varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Arimidex otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Arimidex-valmisteen käyttö on vasta-aiheista:

- raskaana oleville tai imettäville naisille.
- potilaille, joilla tiedetään olevan yliherkkyys anastrotsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Arimidex-valmistetta ei pidä käyttää premenopausaalisille naisille. Vaihdevuodet tulee määrittää biokemiallisesti (luteinisoivan hormonin [LH], follikkelia stimuloivan hormonin [FSH], ja/tai estradiolin tasot), jos on epäselvää, onko potilas saavuttanut vaihdevuodet. Tietoa Arimidex-valmisteen käytöstä LHRH-analogien kanssa ei ole.

Arimidex-valmisteen käyttöä yhdessä tamoksifeenia tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä Arimidex-valmisteen farmakologinen vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

Arimidex alentaa estrogeenin kiertoa ja voi alentaa luun mineraalitiheyttä, mikä voi aiheuttaa lisääntyneen murtumisriskin (ks. kohta 4.8).

Naisten, joilla on osteoporoosi tai jotka ovat osteoporoosiryhmässä, luun mineraalitiheys tulee tutkia hoidon alkaessa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ennaltaehkäisy tulee aloittaa tarvittaessa ja se tulee tehdä tarkoin valvotusti. Erityishoitojen kuten bisfosfonaattien käyttö voi pysäyttää Arimidex-valmisteen aiheuttaman luun mineraalitiheyden alenemisen postmenopausaalisilla naisilla, ja niiden käyttöä voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Arimidex-valmistetta ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus voi lisääntyä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2); Arimidex-valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Hoidon tulee perustua kunkin potilaan yksilölliseen hyöty-haittasuhteen arvioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Arimidex-valmistetta ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus ei lisääny potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta

(GFR < 30 ml/min, ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, Arimidex-valmistetta tulee käyttää varoen (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Arimidex-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Arimidex-valmistetta ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojille, joilla on kasvuhormonivajaus. Tehoa tai turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli alentaa estradiolitasoja, Arimidex-valmistetta ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi tytöille, joilla on kasvuhormonivajaus. Pitkän ajan turvallisuustietoja valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

Laktoosiylherkkyys

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -kokeissa on osoitettu, että anastrotsoli estää CYP -entsyymejä 1A2-, 2C8/9- ja 3A4. Antipyriinillä ja varfariinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että anastrotsolin 1 mg:n annos ei estänyt merkittävästi antipyriinin ja R- ja S-varfariinin metaboliaa. Tämä osoittaa, että Arimidex-valmisteen samanaikainen käyttö muiden lääkeaineiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä CYP-entsyymivälitteisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia.

Anastrotsolin metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei ole tunnistettu. Simetidiini, joka on heikko epäspesifinen CYP-entsyymien estäjä, ei vaikuttanut anastrotsolin pitoisuuksiin plasmassa. Voimakkaiden CYP-estäjien vaikutusta ei tunneta.

Kliinisissä tutkimuksissa saatuja tietoja tarkasteltaessa ei havaittu viitteitä muista kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista Arimidex-valmisteella hoidetuilla potilailla, jotka saivat myös muita yleisesti määrättyjä lääkkeitä. Bisfosfonaattien käyttöön ei todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Arimidex-valmisteen käyttöä yhdessä tamoksifeenia tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä Arimidex-valmisteen farmakologinen vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Arimidex-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Arimidex on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei ole olemassa tietoja Arimidex-valmisteen käytöstä imetyksen aikana. Arimidex on vasta-aiheistaimetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Arimidex-valmisteen vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Arimidex-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu Arimidex-valmisteen käytön yhteydessä. Näiden oireiden aikana on oltava varovainen autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut sekä omaehtoisesti ilmoitetut haittavaikutukset. Ellei muuten ole ilmoitettu, esiintymistiheysluokat on laskettu niiden haittavaikutusten lukumäärästä, jotka raportoitiin suuressa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 9 366 postmenopausaalista naista, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä ja joille oli annettu liittänohoitoa viiden vuoden ajan (ATAC-tutkimus).

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheysryhmät on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottuma, nivelsärky, niveljäykkyys, niveltulehdus ja voimattomuus.

Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti

Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia Hyperkolesterolemia
	Melko harvinainen	Hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntyykö lisäkilpirauhashormonin määrä)
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Uneliaisuus Rannekanavaoireyhtymä* Aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia, makuaistin menetys ja makujen vääristyminen)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli Oksentelu
Maksa ja sappi	Yleinen	Alkalisen fosfataasin, alaniiniaminotransferaasin ja aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	Kohonneet gamma-GT- ja bilirubiiniarvot Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiusten ohentuminen (alopesia) Allergiset reaktiot
	Melko harvinainen	Urtikaria

Taulukko 1 Haettavaikutukset e linjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti

Haettavaikutukset e linjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti		
	Harvinainen	Monimuotoinen punavihoittuma Anafylaktoidiset reaktiot Kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien muutama Henoch-Schönleinin purppuratapaus)**
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky tai nivelten jäykkyys Niveltulehdus Osteoporoosi
	Yleinen	Luukipu Myalgia
	Melko harvinainen	Napsusormisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emättimen kuivuus Emätinverenvuoto***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus

* Rannekanavaoireyhtymää on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu Arimidex-hoitoa saavilla potilailla enemmän kuin tamoksifeenihoitoa saavilla potilailla. Suurin osa näistä tapauksista esiintyi kuitenkin potilailla, joilla oli tunnistettavissa olevia riskitekijöitä tämän sairauden kehittymiselle.

** Koska kutaanista vaskuliittia ja Henoch-Schönleinin purppuraa ei havaittu ATAC-tutkimuksessa, näiden tapahtumien esiintymistiheysluokkia voidaan pitää harvinaisina ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %) piste-estimaatin huonoimpaan arvoon perustuen.

*** Emätinverenvuotoa on raportoitu yleisesti pääosin potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä, ensimmäisten viikkojen aikana sen jälkeen, kun aiemmin käytetty hormonihoido on vaihdettu Arimidex-hoitoon. Jos verenvuoto jatkuu, lisätutkimuksia tulee harkita.

Alla olevassa taulukossa on esitetty ATAC-tutkimuksen aikana ja 14 päivää hoidon päättymisen jälkeen tutkimushoitoa saaneilla potilailla raportoitujen, ennalta määritettyjen haittatapahtumien esiintymistiheys 68 kuukauden mediaaniseurannan jälkeen suhteesta riippumatta.

Taulukko 2 ATAC-tutkimuksen ennalta määritetyt haettavaikutukset

Haettavaikutukset	Arimidex (N = 3 092)	Tamoxifen (N = 3 094)
Kuumat aallot	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Nivelsärky/-jäykkyys	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Mielialahäiriöt	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Väsytys/voimattomuus	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Pahoinvointi ja oksentelu	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Murtumat	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Selkärangan, lonkan, ranteen murtumat/Collesin murtuma	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Ranteen/Collesin murtumat	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Selkärangan murtumat	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Lonkan murtumat	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Kaihit	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Emätinverenvuoto	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Rasitusrintakipu	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Sydäninfarkti	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Sepelvaltimotauti	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)

Taulukko 2 ATAC-tutkimuksen ennalta määritetyt haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Arimidex (N = 3 092)	Tamoxifen (N = 3 094)
Sydänlihasiskemia	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Emätinvuoto	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Laskimon tromboembolinen tapahtuma	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskeemiset aivoverisuonitapahtumat	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumsyöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Murtumien esiintymistiheys oli 22 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti Arimidex-ryhmässä ja 15 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta. Murtumien esiintyvyys Arimidex-ryhmässä oli samaa luokkaa kuin samanikäisessä postmenopausaalissa populaatiossa yleensä. Osteoporoosin esiintyvyys oli 10,5 % potilailla, joita hoidettiin Arimidex-valmisteella, ja 7,3 % potilailla, joita hoidettiin tamoksifeenilla.

Ei ole selvitetty, osoittavatko ATAC-tutkimuksessa Arimidex-hoitoa saaneilla potilailla havaitut murtumat ja osteoporoosi tamoksifeenin suojaavaa vaikutusta tai tiettyä Arimidex-valmisteen vaikutusta vai näitä molempia.

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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta yliannostuksesta on vain rajallisesti. Eläintutkimuksissa anastrosoolilla todettiin olevan vähäinen akuutti toksisuus. Kliinisiä tutkimuksia, joissa on käytetty erilaisia Arimidex-annoksia, on tehty terveille vapaaehtoisille miehille, joille on kerta-annoksena annettu enintään 60 mg, sekä postmenopausaalille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille, joille on annettu enintään 10 mg päivittäin. Nämä annokset siedettiin hyvin. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa Arimidex-valmisteen kerta-annosta ei ole määritetty. Yliannostuksiin ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä, ja hoidon on oltava oireiden mukaista.

Yliannostustapauksien hoidossa tulee ottaa huomioon, että potilas on voinut ottaa useita lääkkeitä. Potilasta voidaan yrittää oksennuttaa, jos hän on virkeä. Dialyysistä voi olla hyötyä, sillä Arimidex sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin. Yleinen tukihoido, mukaan lukien säännöllinen elintoimintojen valvonta ja potilaan huolellinen tarkkailu, on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Arimidex on voimakas ja erittäin selektiivinen ei-steroidaalinen aromataasin estäjä. Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu pääosin androsteenedionin muuntuessa estroniksi aromataasientsyymi-kompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuntuu edelleen estradioliksi. Verenkierrossa olevan estradiolipitoisuuden alentamisella on osoitettu olevan edullinen vaikutus naisille, joilla on rintasyöpä. Postmenopausaalisilla naisilla 1 mg:n Arimidex-päiväannoksella oli yli 80 %:n vaikutus estradiolin estämiseen erittäin herkällä analysointimenetelmällä mitattuna.

Arimidex-valmisteella ei ole progestogeenistä, androgeenistä tai estrogeenistä vaikutusta.

Enintään 10 mg:n Arimidex-päiväannoksilla ei ole vaikutusta kortisolin tai aldosteronin eritykseen mitattuna ennen tavallista ACTH-rasituskoetta tai sen jälkeen. Tämän vuoksi kortikoidilisää ei tarvita.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pitkälle edennyt rintasyöpä

Pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoito postmenopausaalisilla naisilla

Kahdessa tutkimusasetelmaltaan samankaltaisessa kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus 1033IL/0030 ja tutkimus 1033IL/0027) arvioitiin Arimidex-valmisteiden tehoa tamoksifeeniin verrattuna hormonireseptoriposiitivisen tai hormonireseptoristatukseltaan tuntemattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa postmenopausaalisilla naisilla. Yhteensä 1 021 potilasta satunnaistettiin saamaan 1 mg Arimidex-valmistetta kerran päivässä tai 20 mg tamoksifeenia kerran päivässä. Molempien tutkimusten ensisijaisena päätetapahtumana oli aika syövän etenemiseen, syövän objektiivinen hoitovaste sekä turvallisuus.

Ensisijaisten päätetapahtumien osalta tutkimus 1033IL/0030 osoitti, että Arimidex-valmisteella oli tilastollisesti merkitsevä etu tamoksifeeniin nähden syövän etenemisajassa (riskisuhde [HR] 1,42, 95 % luottamusväli [lv] [1,11, 1,82], mediaaniaika taudin etenemiseen 11,1 kk Arimidex-ryhmässä ja 5,6 kk tamoksifeeniryhmässä, $p = 0,006$). Syövän objektiiviset hoitovasteet olivat samankaltaiset Arimidex-valmisteella ja tamoksifeenilla. Tutkimus 1033IL/0027 osoitti, että Arimidex-valmisteella ja tamoksifeenilla oli samankaltaiset objektiiviset syövän hoitovasteet ja syövän etenemisajat. Toissijaisten päätetapahtumien tulokset tukivat ensisijaisten tehon päätetapahtumien tuloksia. Molempien tutkimusten hoitoryhmissä oli liian vähän kuolemantapauksia, jotta olisi voitu tehdä johtopäätöksiä kokonaisuuteen liittyvistä eroista.

Pitkälle edenneen rintasyövän toisen linjan hoito postmenopausaalisilla naisilla

Arimidex-valmistetta tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 0004 ja tutkimus 0005) pitkälle edennyt rintasyöpä sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, joilla sairaus oli edennyt joko varhaisvaiheen tai pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon aloitetun tamoksifeenilääkityksen jälkeen. Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko yksi 1 mg:n tai 10 mg:n päiväannos Arimidex-valmistetta tai 40 mg megestroliasetaattia neljästi päivässä. Aikaa sairauden etenemiseen ja objektiivisia hoitovasteita pidettiin ensisijaisina tehomuuttujina. Vakaan sairauden pitkittyminen (yli 24 viikkoa), etenemisen aste sekä elonjääminen laskettiin myös. Kummassakaan tutkimuksessa ei minkään tehoparametrin suhteen havaittu merkitseviä eroja hoitohaarojen välillä.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän liittämissä hoito hormonireseptoriposiitivisilla potilailla

9 366 postmenopausaalisella naisella, joilla oli 5 vuotta hoidettu leikattavissa oleva rintasyöpä (ks. alla), tehdyssä laajassa vaiheen III tutkimuksessa Arimidex-valmisteeseen todettiin olevan tilastollisesti tamoksifeenia tehokkaampi taudista vapaan elinajan suhteen. Tätäkin suurempi ero havaittiin taudin

etenemisvapaassa elinajassa Arimidex-valmisteen hyväksi tamoksifeeniin verrattuna ennalta määritetyssä hormonireseptoripositiivisessa populaatiossa.

Taulukko 3 ATAC-päätetapahtumien yhteenveto: 5 vuoden hoitajakson päätösanalyysi

Tehon päätetapahtumat	Tapahtumien lukumäärä (esiintymistiheys)			
	ITT-populaatio		Hormonireseptoripositiivisen kasvaimen tila	
	Arimidex (N=3 125)	Tamoxifen (N=3 116)	Arimidex (N=2 618)	Tamoxifen (N=2 598)
Taudista vapaa elinaika^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Riskisuhde	0,87		0,83	
2-puolinen 95 % CI	0,78-0,97		0,73-0,94	
p-arvo	0,0127		0,0049	
Etäpesäkkeetön elinaika^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Riskisuhde	0,94		0,93	
2-puolinen 95 % CI	0,83-1,06		0,80-1,07	
p-arvo	0,2850		0,2838	
Aika uusiutumiseen^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Riskisuhde	0,79		0,74	
2-puolinen 95 % CI	0,70-0,90		0,64-0,87	
p-arvo	0,0005		0,0002	
Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Riskisuhde	0,86		0,84	
2-puolinen 95 % CI	0,74-0,99		0,70-1,00	
p-arvo	0,0427		0,0559	
Toisen rinnan kasvain, primaari	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Kerroinsuhde	0,59		0,47	
2-puolinen 95 % CI	0,39-0,89		0,30-0,76	
p-arvo	0,0131		0,0018	
Kokonaiseloonjäämisaika^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Riskisuhde	0,97		0,97	
2-puolinen 95 % CI	0,85-1,12		0,83-1,14	
p-arvo	0,7142		0,7339	

- a Taudista vapaa elinaika käsittää kaikki uusiutumistapahtumat, ja se tarkoittaa ensimmäistä lokoregionaalista uusiutumista, uutta toisen rinnan syöpää, etäpesäkkeisen taudin uusiutumista tai mistä tahansa syystä johtuvaa kuolemaa.
- b Etäpesäkkeetön elinaika tarkoittaa etäpesäkkeisen taudin ensimmäistä esiintymistä tai mistä tahansa syystä johtuvaa kuolemaa.
- c Aika taudin uusiutumiseen tarkoittaa lokoregionaalisen uusiutumisen ensimmäistä esiintymistä, uutta toisen rinnan syöpää, etäpesäkkeisen taudin uusiutumista tai rintasyövän aiheuttamaa kuolemaa.
- d Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen tarkoittaa etäpesäkkeisen taudin ensimmäistä esiintymistä tai rintasyövän aiheuttamaa kuolemaa.
- e Kuolleiden potilaiden lukumäärä (%).

Arimidex-valmisteen ja tamoksifeenin yhdistelmä ei osoittautunut tehokkaammaksi kuin tamoksifeenihoito yksinään missään potilasryhmässä mukaan lukien hormonireseptoripositiiviset potilaat. Tämä tutkimuksen hoitoaara keskeytettiin.

Päivitetyn mediaaniseuranta-ajan ollessa 10 vuotta Arimidex- ja tamoksifeenihoitojen vaikutusten pitkäaikaisvertailu oli johdonmukainen aikaisempien analyysien kanssa.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän liitännäishoito hormonireseptoripositiivisilla potilailla, joita on hoidettu tamoksifeenilla.

Vaiheen III tutkimukseen (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) osallistui 2 579 varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joille oli tehty leikkaus joko sädehoidolla tai ilman sädehoitoa sekä ilman kemoterapiaa (ks. alla). Taudista vapaa elinaika oli tilastollisesti parempi potilailla, jotka siirtyivät Arimidex-valmisteeseen kaksi vuotta kestäneen tamoksifeeniliitännäishoidon jälkeen kuin niillä, jotka jatkoivat tamoksifeenihoitoa. Seuranta-ajan mediaani oli 24 kuukautta.

Taulukko 4 ABCSCG 8 -tutkimuksen päätte tapahtumien ja tulosten yhteenveto

Tehon päätte tapahtumat	Tapahtumien lukumäärä (esiintymistiheys)	
	Arimidex (N=1 297)	Tamoxifen (N=1 282)
Taudista vapaa elinaika	65 (5,0)	93 (7,3)
Riskisuhde	0,67	
2-puolinen 95 % CI	0,49-0,92	
p-arvo	0,014	
Aika mihin tahansa uusiutumiseen	36 (2,8)	66 (5,1)
Riskisuhde	0,53	
2-puolinen 95 % CI	0,35-0,79	
p-arvo	0,002	
Aika etäpesäkkeiseen uusiutumiseen	22 (1,7)	41 (3,2)
Riskisuhde	0,52	
2-puolinen 95 % CI	0,31-0,88	
p-arvo	0,015	
Uusi toisen rinnan syöpä	7 (0,5)	15 (1,2)
Kerroinsuhde	0,46	
2-puolinen 95 % CI	0,19-1,13	
p-arvo	0,090	
Kokonaiseloonjäämis aika	43 (3,3)	45 (3,5)
Riskisuhde	0,96	
2-puolinen 95 % CI	0,63-1,46	
p-arvo	0,840	

Näitä tuloksia tukivat kaksi muuta samankaltaista tutkimusta (GABG/ARNO 95 ja ITA), joista toisessa potilaat oli leikattu ja he olivat saaneet solunsalpaajahoitoa, sekä ABCSCG 8:n ja GABG/ARNO 95:n yhdistetty analyysi.

Arimidex-valmisteen turvallisuusprofiili näissä kolmessa tutkimuksessa oli johdonmukainen varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla määritetyn tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Luun mineraalitiheys (BMD)

Vaiheen III/IV SABRE-tutkimuksessa (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) 234 varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat aloittamassa hoitoa Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannoksella, ryhmiteltiin sen mukaan, oliko heidän haurausmurtumariskinsä pieni, kohtalainen vai suuri. Ensisijainen tehoperametri oli DEXA-kuvauksella tehty lannerangan mineraalitiheyden analysointi. Kaikki potilaat saivat D-vitamiinia ja kalsiumia. Pienen riskin ryhmässä potilaat saivat vain Arimidex-valmistetta (N=42). Kohtalaisen riskin ryhmässä potilaat satunnaistettiin saamaan Arimidexia ja 35 mg:aa risedronaattia kerran viikossa (N=77) tai Arimidex-valmistetta ja lumelääkettä (N=77). Suuren riskin

ryhmässä potilaat saivat Arimidex-valmistetta ja 35 mg:aa risedronaattia kerran viikossa (N=38). Ensisijainen päätapahtuma oli lannerangan mineraalitiheyden muutos lähtötasosta 12 kuukauden kohdalla.

12 kuukauden pääanalyysi osoitti, että kohtalaisen tai suuren haurausmurtumariskin potilaiden luun mineraalitiheys ei pienentynyt (DEXA-kuvauksella tehdyn lannerangan mineraalitiheyden analyysin perusteella), kun heitä hoidettiin Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannokseen yhdistettynä kerran viikossa otettavalla 35 mg:n risedronaattiannoksella. Tämän lisäksi havaittiin luun mineraalitiheyden pienenemistä pelkästään Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannoksella hoidetussa pienen riskin ryhmässä, mutta pieneneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Nämä tulokset olivat samankaltaisia toissijaisessa tehomuuttujassa eli koko lonkan luun mineraalitiheyden muutoksessa lähtötasosta 12 kuukauden kohdalla.

Tämä tutkimus osoittaa, että bisfosfonaattien käyttöä voidaan harkita mahdollisen luun mineraalitiheyden pienenemisen hoidossa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, joiden on määrä aloittaa Arimidex-hoito.

Pediatriset potilaat

Arimidex-valmistetta ei ole hyväksytty käytettäväksi lapsille eikä nuorille. Tehoa ei ole osoitettu tutkimuksissa pediatrisissa potilaissa (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekoon. Saatavilla ei ole tietoja mahdollisista Arimidex-hoidon pitkäaikaisista vaikutuksista lapsiin ja nuoriin (ks. kohta 5.3).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Arimidex-valmisteen käytöstä kasvuhormonin vajaatoiminnan, testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin syndrooman vuoksi pienikokoisten hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilaisryhmässä (ks. kohta 4.2).

Kasvuhormonivajauksesta johtuva lyhytkasvuisuus

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 52 murrosiässä olevaa poikaa (ikä 11-16 vuotta), joiden kasvuhormonivajauksia hoidettiin 12-36 kuukauden ajan Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannoksella tai lumelääkkeellä samanaikaisesti kasvuhormonin kanssa. Vain 14 Arimidex-valmistetta saanutta tutkimushenkilöä pysyi tutkimuksessa 36 kuukauden ajan.

Kasvuun liittyvissä parametreissa kuten aikuisiän ennustetussa pituudessa, pituudessa, pituuden standardipoikkeamysikössä (SDS, standard deviation score) ja kasvunopeudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna. Lopullisia pituustietoja ei ollut saatavilla. Vaikka hoidettujen lasten määrä oli liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekemiseen, Arimidex-haarassa todettiin enemmän murtumia ja taipumus pienempään luun mineraalitiheyteen verrattuna lumelääkehaaraan.

Testotoksikoosi

Avoimessa, ei-vertailevassa, monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14 miespuolista potilasta (ikä 2-9 vuotta), joilla oli familiaalinen miehiin rajoittuva enenaikainen puberteetti (testotoksikoosi) ja joita hoidettiin Arimidex-valmisteen ja bikalutamidin yhdistelmällä. Ensisijainen tavoite oli arvioida tämän yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 potilaasta 13 jatkoi yhdistelmähoitoa 12 kuukauden ajan (yksi potilas kadotettiin seurannasta). Kasvussa ei havaittu merkittävää eroa 12 kuukauden hoidon jälkeen verrattuna kasvuun kuuden kuukauden ajalta ennen tutkimukseen tuloa.

Gynekomastiatutkimukset

Tutkimus 0006 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, monikeskustutkimus, jossa 82 murrosiässä olevaa poikaa (ikä 11-18 vuotta), joilla oli ollut gynekomastia yli 12 kuukauden ajan, hoidettiin Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannoksella tai kerran päivässä annettavalla lumelääkkeellä enintään

kuuden kuukauden ajan. Huomattavia eroja ei havaittu Arimidex 1 mg:n ja lumelääkeryhmän välillä niiden potilaiden lukumäärässä, joiden rintojen kokonaismassa pieneni vähintään 50 % kuuden kuukauden hoitojakson jälkeen.

Tutkimus 0001 oli avoin, usean annoksen farmakokineettinen tutkimus, jossa arvioitiin Arimidex-valmisteen 1 mg:n päiväannosta 36 murrosikäisellä pojalla, joilla oli ollut gynekomastia alle 12 kuukauden ajan. Toissijaisina tavoitteina oli arvioida valmisteen siedettävyyttä ja turvallisuutta sekä niiden potilaiden osuutta, joilla molempien rintojen gynekomastian yhteen laskettu tilavuus pieneni lähtötasoon verrattuna vähintään 50 % kuuden kuukauden tutkimushoidon jälkeen. Rintojen kokonaistilavuuden havaittiin pienenevän 50 % tai enemmän 56 %:lla pojista (20/36) kuuden kuukauden jälkeen.

McCune-Albrightin oireyhtymän tutkimus

Tutkimus 0046 oli kansainvälinen, avoin eksploratiivinen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin Arimidex-valmistetta 28:lla 2-10-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune-Albrightin oireyhtymä (MAS). Ensisijainen tavoite oli arvioida Arimidex-valmisteen 1 mg päiväannoksen turvallisuutta ja tehoa MAS-potilailla. Tutkimushoidon teho perustui sellaisten potilaiden osuuteen, joilla määritetyt emätinverenvuotoa, luuston ikää ja kasvunopeutta koskevat kriteerit täyttyivät. Tilastollisesti merkitsevää emätinverenvuotopäivien esiintymistiheyden muutosta ei havaittu hoidon aikana. Kliinisesti merkitseviä muutoksia ei havaittu Tannerin asteikolla (Tanner staging) keskimääräisessä munasarjojen ja kohdun koossa. Luun ikääntymisen nopeutumisessa ei havaittu hoidon aikana tilastollisesti merkitseviä muutoksia verrattuna lähtötason arvoon. Kasvunopeus (cm/vuosi) väheni merkittävästi ($p < 0,05$) verrattuna ennen hoitoa kuukausien 0-12 aikana sekä verrattuna ennen hoitoa toiseen kuuden kuukauden jaksoon (kuukaudet 7-12).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Anastrotsoli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti kahden tunnin kuluessa annoksen ottamisesta (paasto-olosuhteissa). Ruoka hidastaa hieman imeytymisen nopeutta, mutta ei vaikuta imeytymisen määrään. Imeytymisnopeuden vähäisen hidastumisen ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkitsevää vaikutusta vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa annettaessa Arimidex-tabletteja kerran päivässä. Noin 90-95 % anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan seitsemän päivän antamisen jälkeen, ja kertyminen on kolmin- tai nelinkertaista. Näyttöä anastrotsolin farmakokineettisten parametrien aika- ja annosriippuvuudesta ei ole.

Anastrotsolin farmakokinetiikka on riippumaton postmenopausaalisten naisten iästä.

Jakautuminen

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti. Sen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 40-50 tuntia. Anastrotsoli metaboloituu suurelta osin postmenopausaalisilla naisilla, ja alle 10 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 72 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Anastrotsolin metaboloituu N-dealkylaatioissa, hydroksylaatioissa ja glukuronidaatioissa. Metaboliitit erittyvät pääosin virtsan mukana. Plasman pääasiallinen metaboliitti, triatsoli, ei estä aromataasia.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli stabiili maksakirroosi, oli noin 30 % alhaisempi kuin verrokkiryhmällä (tutkimus 1033IL/0014).

Plasman anastrotsolipitoisuudet olivat maksakirroosia sairastavilla vapaaehtoisilla kuitenkin vastaavan pitoisuusalueen sisällä kuin muissa tutkimuksissa potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat sellaisen anastrotsolipitoisuusalueen sisällä, jota havaittiin myös potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa.

Tutkimuksessa 1033IL/0018 suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) ei muuttunut vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min). Tämä on yhdenmukainen sen tiedon kanssa, että anastrotsoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat vastaavalla anastrotsolipitoisuusalueella kuin potilailla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Arimidex-valmisteen annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

10-17-vuotiailla pojilla, joilla oli murrosiän gynekomastia, anastrotsoli imeytyi nopeasti, jakautui laajalti ja eliminoitui hitaasti. Puoliintumisaika oli noin kaksi päivää. Puhdistuma oli 3-10-vuotiailla tytöillä heikompaa ja altistus voimakkaampaa kuin vanhemmilla pojilla. Anastrotsolin jakaantuminen oli tytöillä laajaa ja eliminoituminen hidasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa.

Akuutti toksisuus

Toksisuutta havaittiin eläinkokeissa vain suurilla annoksilla. Akuutin toksisuuden tutkimuksissa suun kautta otetun anastrotsolin LD50 oli jyrsijöillä yli 100 mg/kg/vrk ja vatsaonteloon annetun anastrotsolin yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyissä akuutin toksisuuden tutkimuksessa LD50 oli suun kautta otettuna yli 45 mg/kg/vrk.

Krooninen toksisuus

Haittavaikutuksia havaittiin eläinkokeissa vain suurilla annoksilla. Useissa annostoksisuustutkimuksissa käytettiin rotia ja koiria. Vaikutuksettomia annostasoja ei määritetty anastrotsolille toksisuustutkimuksissa, mutta pienillä annoksilla (1 mg/kg/vrk) ja keskisuurilla annoksilla (koiralla 3 mg/kg/vrk, rotalla 5 mg/kg/vrk) havaitut vaikutukset liittyivät joko anastrotsolin farmakologisiin tai sen entsyymiä indusoiviin ominaisuuksiin eikä niihin liittynyt, merkittäviä toksisia tai degeneratiivisia muutoksia.

Mutageenisuus

Geneettiset toksisuustutkimukset osoittavat, että anastrotsoli ei ole mutageeninen eikä klastogeeninen.

Lisääntymistoksisuus

Vieroitettaville rotille annettiin hedelmällisyystutkimuksessa oraalisesti 50 mg/l tai 400 mg/l anastrotsolia juomavedessä 10 viikon ajan. Mitattu keskiarvoinen pitoisuus plasmassa oli 50 mg/l:n annoksella 44,4 (±14,7) ng/ml ja 400 mg/l:n annoksella 165 (±90) ng/ml. Paritteluindeksit heikkenivät molemmissa annosryhmissä, kun taas hedelmällisyyden aleneminen oli ilmeistä vain 400 mg/l:n annoksella. Hedelmällisyyden aleneminen oli tilapäistä, sillä kaikki parittelu- ja fertilitetiparametrit

olivat samankaltaiset kontrolliryhmän arvoihin nähden yhdeksän viikon lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen.

Anastrotsolin oraalinen annostelu naarasrotille lisäsi infertiliteettiä huomattavasti annoksella 1 mg/kg/vrk ja lisäsi preimplantaatiohävikkiä annoksella 0,02 mg/kg/vrk. Nämä vaikutukset ilmenivät kliinisesti merkittävillä annoksilla. Vaikutusta ihmisiin ei voida sulkea pois. Nämä vaikutukset liittyivät yhdisteen farmakologiaan, ja ne palautuivat täysin viiden viikon aineesta vieroitusjakson jälkeen.

Tiineille rotille ja kaneille suun kautta annettuna anastrotsoli ei aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia 1,0 mg/kg:n (rotat) ja 0,2 mg/kg:n (kanit) päiväannoksiin saakka. Havaitut vaikutukset (istukan suureneminen rotilla ja tiineyden keskeytyminen kaneilla) liittyivät yhdisteen farmakologiaan.

Kun anastrotsolia annettiin rotille 0,02 mg/kg:n päiväannoksina tai sitä suurempina annoksina, syntyneiden poikueiden eloonjääminen vaarantui (17. raskauspäivästä 22. päivään synnytyksen jälkeen). Nämä vaikutukset johtuivat yhdisteen farmakologisista vaikutuksista synnytykseen. Ensimmäisen polven jälkeläisten käyttäytymisessä tai reproduktiivisessa suorituskyvyssä ei havaittu häiritseviä vaikutuksia, jotka voitaisiin yhdistää emon anastrotsolihoitoon.

Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa onkogeenisyytutkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin ja kohdun stromaalisiin polyyppeihin naarailla sekä kilpirauhasadenoomiin koirasrotilla vain suurella annoksella (25 mg/kg/vrk). Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka olivat sata kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät terapeutiset annokset, eikä niitä pidetä kliinisesti merkittävänä potilaiden hoidossa anastrotsolilla.

Kaksivuotisessa hiirten onkogeenisessä tutkimuksessa havaittiin hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia lymforetikulaaristen kasvainten esiintymisessä (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailla ja enemmän lymfoomien aiheuttamaa kuolleisuutta). Näitä muutoksia pidetään hiirille spesifisinä aromataasi-inhibition vaikutuksina eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä potilaiden anastrotsolihoitoon kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Hypromelloosi
Makrogoli 300
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 ja 98 tablettia kalenteripakkauksessa (PVC/alumiinifolio).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca Oy
Itsehallintokuja 4
02600 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12097

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.1996
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.2020