
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arimidex, filmomhulde tabletten 1 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Arimidex bevat per tablet 1 mg anastrozol.

Iedere tablet bevat 93 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Uiterlijk: Witte, biconvexe tabletten met een gestyleerde “A” als logo op de ene zijde en “Adx 1” op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

De adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met een niet-gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom.

De adjuvante behandeling van hormoongevoelig mammacarcinoom in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen die 2 tot 3 jaar adjuvante therapie hebben gehad met tamoxifen.

Behandeling van vergevorderd mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen.

Effectiviteit is niet aangetoond in oestrogeen-receptor-negatieve patiënten tenzij men een eerdere positieve klinische response heeft gehad op tamoxifen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassen vrouwen inclusief ouderen

Eénmaal daags één tablet (1 mg).

Kinderen

Arimidex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Gestoorte nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie.

Gestoorte leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie.

Arimidex is niet onderzocht in patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie of een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding.

Pre-menopauzale vrouwen

Behandelingen die oestrogeen bevatten mogen niet worden toegediend in combinatie met Anastrozol omdat deze de farmacologische werking teniet doen.

Gelijktijdige behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Arimidex is niet bestemd voor toepassing bij kinderen of bij premenopauzale vrouwen omdat bij deze patiëntengroepen de effectiviteit en veiligheid niet zijn vastgesteld (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Bij patiënten bij wie twijfel bestaat over de hormonale status, moet eerst door middel van hormoononderzoek de menopauze worden vastgesteld.

Over gelijktijdig gebruik van anastrozol en LHRH-analogen zijn geen gegevens bekend. Deze combinatie mag -behoudens in klinische studies- niet worden gebruikt.

Arimidex is niet onderzocht bij patiënten met ernstig gestoorde nier- en/of leverfuncties. De

mogelijke risico's en voordelen dienen bij dergelijke patiënten zorgvuldig te worden afgewogen voordat Arimidex wordt toegediend.

Arimidex verlaagt de concentratie van circulerende oestrogenen en kan een reductie in de botmineraaldichtheid teweeg brengen met een toegenomen kans op fracturen. Dit mogelijk verhoogde risico dient behandeld te worden overeenkomstig behandelingsrichtlijnen voor de botgezondheid bij postmenopauzale vrouwen. Het gebruik van bifosfonaten kan verder botmineraalverlies dat door anastrozol bij postmenopauzale vrouwen wordt veroorzaakt stoppen, en kan worden overwogen.

Vrouwen met osteoporose of een verhoogd risico op osteoporose, dienen hun botmineraaldichtheid te laten onderzoeken met behulp van botdichtheidmeting bijv. DEXA scans, aan het begin van de behandeling en daarna in regelmatige intervallen. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient gestart te worden indien nodig en dient zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Arimidex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen, omdat veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten (zie rubriek 5.1).

Arimidex dient niet te worden gebruikt bij jongens met groeihormoondeficiëntie als aanvulling op de groeihormoonbehandeling. In de belangrijkste klinische studie werd de werkzaamheid niet aangetoond en de veiligheid niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Aangezien anastrozol de oestradiol spiegels verlaagt, dient Arimidex niet te worden gebruikt bij meisjes met groeihormoondeficiëntie als aanvulling op de groeihormoonbehandeling. Lange termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten zijn niet beschikbaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van studies naar de klinische interactie met fenazon (antipyrene) en cimetidine lijkt gelijktijdige toediening van Arimidex met dit type geneesmiddelen niet tot klinisch relevante interacties via cytochroom P450 te leiden.

Bij bestudering van de veiligheidsgegevens uit klinisch onderzoek zijn geen aanwijzingen gevonden voor klinisch significante interacties bij patiënten die naast Arimidex tevens andere, gebruikelijk voorgeschreven medicatie, waaronder bifosfonaten, kregen (zie rubriek 5.1).

Er is tot op heden geen klinische informatie over het gebruik van Arimidex in combinatie met andere antitumormiddelen.

Tamoxifen en/of oestrogenen dienen niet in combinatie met Arimidex te worden toegepast omdat deze de farmacologische werking van anastrozol verminderen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Arimidex is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap en lactatie.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Arimidex tijdens de humane zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met Arimidex dient de behandeling onmiddellijk gestaakt te worden.

In dierstudies met betrekking tot reproductie zijn schadelijke effecten gezien, bij blootstellingen ruim hoger dan die bereikt worden bij therapeutische dosering. Deze effecten zijn gerelateerd aan de farmacodynamische werking van de stof. Het potentiële risico hiervan voor de mens is onbekend.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Arimidex tijdens lactatie. Tijdens het geven van borstvoeding dient Arimidex niet te worden gebruikt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het is onwaarschijnlijk dat Arimidex de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, nadelig zal beïnvloeden. Krachteloosheid en slaperigheid zijn echter gemeld bij gebruik van Arimidex. Wanneer dit optreedt dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders aangegeven, zijn de volgende frequentiegroepen berekend uit het aantal

gerapporteerde bijwerkingen in een grote fase-III-studie (ATAC study) die werd uitgevoerd bij 9366 postmenopauzale vrouwen met operabel mammacarcinoom die behandeld zijn gedurende 5 jaar.

De volgende bijwerkingen kunnen zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$) voorkomen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexia, meestal licht in ernst; hypercholesterolemie, meestal licht of matig in ernst.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, meestal licht of matig in ernst.

Vaak: slaperigheid, meestal licht of matig in ernst; Carpale-tunnelsyndroom

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: opvliegers, meestal licht of matig in ernst.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid, meestal licht of matig in ernst.

Vaak: braken, meestal licht of matig in ernst; diarree, meestal licht of matig in ernst.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoging in alkalische fosfatase, alanine-aminotransferase en aspartaat-aminotransferase.

Soms: verhogingen van gamma-GT en bilirubine; hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huiduitslag, meestal licht of matig in ernst.

Vaak: diffuse haaruitval (alopecia), meestal licht of matig in ernst; allergische reacties.

Soms: urticaria

Zelden: erythema multiforme; anafylactoïde reactie.

Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom**; angioedeem**.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: gewrichtspijn/stijfheid, meestal licht of matig in ernst, artritis.

Vaak: botpijn

Soms: trigger finger of hokkende vinger

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: droge vagina, meestal licht of matig in ernst; vaginale bloedingen*, meestal licht of matig in ernst.

Algemene aandoeningen en toedieningplaatsstoornissen

Zeer vaak: Asthenie, meestal licht of matig in ernst.

* Vaginale bloedingen zijn vaak gezien, met name bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, gedurende de eerste weken na het overschakelen van de voorafgaande hormonale therapie op een behandeling met Arimidex. Indien de bloedingen aanhouden, dient dit verder te worden onderzocht.

** Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Aangezien Arimidex de concentratie van circulerende oestrogenen verlaagt kan het een reductie in de botmineraaldichtheid teweeg brengen met een toegenomen kans op fracturen (zie rubriek 4.4). De onderstaande tabel geeft de frequentie weer van vooraf gespecificeerde bijwerkingen in de ATAC studie, ongeacht causaliteit, die zijn gerapporteerd bij patiënten die de studiemedicatie kregen en tot 14 dagen na stopzetting van de studiebehandeling.

Bijwerking	Arimidex (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Opvliegers	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Gewrichtspijn/-stijfheid	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Stemmingsstoornissen	597 (19.3%)	554 (17.9%)
Vermoeidheid/asthenie	575 (18.6%)	544 (17.6%)
Nausea en braken	393 (12.7%)	384 (12.4%)
Fracturen	315 (10.2%)	209 (6.8%)
Fracturen van de wervelkolom, de heup of de pols/Collesfracturen	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Pols-/Colles fracturen	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Wervelfracturen	43 (1.4%)	22 (0.7)
Heupfracturen	28 (0.9%)	26 (0.8%)

Arimidex

Cataract	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Vaginale bloeding	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Ischemisch cardiovasculair lijden	127 (4.1%)	104 (3.4%)
Angina pectoris	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Myocardinfarct	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Coronair lijden	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Myocardischemie	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Vaginaal verlies	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Veneuze trombo-embolie	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Diepe veneuze trombose en embolie met inbegrip van LE	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Ischemische cerebrovasculaire evenementen	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Endometriumkanker	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Een hoeveelheid fracturen van 22 per 1000 patiëntenjaren en 15 per 1000 patiëntenjaren zijn waargenomen voor respectievelijk Arimidex en tamoxifen in de ATAC studie na een mediane follow-up van 68 maanden. De waargenomen incidentie van fracturen onder Arimidex is vergelijkbaar met de waarden die worden gerapporteerd bij postmenopauzale vrouwen van dezelfde leeftijd. Het is niet aangetoond of de incidentie van fracturen en de incidentie van osteoporose bij de patiënten die met Arimidex werden behandeld in de ATAC-studie, een beschermend effect van tamoxifen, een specifiek effect van Arimidex of beide weerspiegelen.

De incidentie van osteoporose was 10,5% bij de patiënten die met Arimidex werden behandeld, en 7,3% bij de patiënten die met tamoxifen werden behandeld.

4.9 Overdosering

Er bestaat beperkte ervaring met gevallen van overdosering bij de mens. Er zijn geen meldingen van patiënten die meer dan 60 mg anastrozol hebben ingenomen. Er werd geen toxiciteit waargenomen en de bijwerkingen die gezien werden, waren niet klinisch relevant.

Er is klinisch onderzoek uitgevoerd met verschillende doseringen van anastrozol, oplopend tot 60 mg bij eenmalige dosering bij gezonde mannelijke vrijwilligers en oplopend tot 10 mg/dag bij postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerd mammacarcinoom; deze doseringen werden goed verdragen. Een eenmalige dosering van Arimidex die leidt tot levensbedreigende symptomen is niet vastgesteld.

Er is geen specifiek antidotum bij overdosering en de behandeling moet symptomatisch zijn. Bij

de behandeling van een overdosering moet er rekening mee worden gehouden dat er mogelijk verscheidene geneesmiddelen zijn ingenomen. Absorptie kan voorkomen worden door het opwekken van braken of maagspoelen, gevolgd door toediening van geactiveerde kool (adsorbens) en natriumsulfaat (laxans) Dialyse is mogelijk zinvol, omdat anastrozol een lage eiwitbinding heeft. Algemene ondersteunende therapie, inclusief regelmatig controleren van de vitale functies van de patiënt, wordt geadviseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-neoplastische en immunomodulerende agentia, hormoon-antagonisten, enzymremmers, ATC-code: L02BG03

Anastrozol is een potente en zeer selectieve niet-steroïde aromatase-remmer. Bij postmenopauzale vrouwen wordt oestradiol voornamelijk geproduceerd via de omzetting van androsteendion in oestron door het aromatase-enzymcomplex in perifere weefsels. Oestron wordt vervolgens omgezet in oestradiol. Het is aangetoond dat het verlagen van de oestradiolspiegel een gunstig effect heeft bij vrouwen met mammacarcinoom.

Bij postmenopauzale vrouwen leidde Arimidex in een dosering van 1 mg/dag tot een verlaging van oestradiol met meer dan 80% bij gebruik van een zeer gevoelige test.

Uit gecontroleerd klinisch onderzoek blijkt dat Arimidex bij een dagelijkse dosering van 1 mg een vergelijkbare effectiviteit heeft ten opzichte van een standaard hormonale behandeling met megestrolacetaat voor wat betreft tijd tot progressie van de ziekte en tumor respons. Voor hogere doseringen van Arimidex (10 mg per dag) kon ook voor de verlenging van de levensduur geen verschil met megestrolacetaat worden aangetoond. Wel kon worden aangetoond dat Arimidex in een dosering van 1 mg per dag leidt tot een statistisch significante verlenging van de overlevingsduur vergeleken met hormonale behandeling met megestrolacetaat. Arimidex heeft geen progestagene, androgene of oestrogene activiteit.

Een dagelijkse dosering van Arimidex oplopend tot 10 mg heeft geen enkel effect op cortisol of aldosteron uitscheiding, gemeten voor of na standaard ACTH uitlokkings testen. Om deze reden is het toedienen van cortisolsupplementen niet nodig.

Primaire adjuvante behandeling van mammacarcinoom in een vroeg stadium

In een grote fase III studie waaraan 9366 postmenopauzale vrouwen met operabel mammacarcinoom deelnamen met een behandelduur van 5 jaar, bleek de ziektevrije overleving voor de groep patiënten die werden behandeld met Arimidex (anastrozol 1 mg) beter dan die met tamoxifen 20 mg werden behandeld (Hazard Ratio (HR) 0,87, 95% Confidence Interval (CI) 0,78 tot 0,97 p=0,0127).

De tijd tot het optreden van het eerste recidief was langer in de Arimidex groep dan in de tamoxifen groep (HR 0,79 95% CI 0,70 tot 0,90 p=0,0005). Een groter voordeel met betrekking tot ziektevrije overleving werd waargenomen bij patiënten met hormoonreceptor positieve tumoren (HR 0,83 95% CI 0,73 tot 0,94 p=0,0049).

De tijd tot het optreden van metastasen op afstand was statistisch significant in het voordeel van de groep die met Arimidex werd behandeld (HR 0,86 95% CI 0,74 tot 0,99 p=0,0427). De incidentie van contralateraal borstkanker was statistisch significant lager voor de Arimidex (HR 0,59 95% CI 0,39 tot 0,89 p=0,0131).

Bij de huidige follow-up was totale overleving voor de met Arimidex behandelde patiënten gelijk aan die met tamoxifen werden behandeld (HR 0,97 95% CI 0,85-1,12 p=0,7).

In het algemeen werd Arimidex goed verdragen. Een analyse van de verdraagbaarheid in deze grote fase III studie liet op een aantal punten statistisch significante verschillen zien tussen Arimidex en tamoxifen. De volgende bijwerkingen werden gemeld ongeacht het oorzakelijke verband. De incidentie van fracturen was hoger met Arimidex (10,2% vs. 6,8%, p < 0,0001), terwijl de incidentie van heupfracturen voor beide groepen gelijk was (0,9% vs. 0,8%). Gewrichtspijn en -stijfheid werden significant vaker gemeld (35,6% vs. 29,4%, p < 0,0001) bij behandeling met Arimidex.

Endometrium carcinoom (<0,2% vs. 0,6%, p = 0,0394), veneuze trombo-embolitische processen (2,8% vs. 4,5%, p = 0,0004) en ischemische cerebrovasculaire accidenten (2,0% vs. 2,8%, p = 0,0328) werden significant minder frequent gemeld bij patiënten die behandeld werden met Arimidex. Toediening van Arimidex ging gepaard met significant minder vaak vóórkomen van

vaginale bloedingen (5,4% vs. 10,2%, $p < 0,0001$), vaginale afscheiding (3,5% vs. 13,2%, $p < 0,0001$) en opvliegers (35,7% vs. 40,9%, $p < 0,0001$). Het optreden van stemmingsstoornissen was vergelijkbaar (19,3% vs. 17,9%, $p = 0,1566$).

Bij gebruik van de combinatie van Arimidex en tamoxifen was bij geen van de patiënten een voordeel in de effectiviteit vergeleken met de behandeling met tamoxifen alleen. Dit gold ook voor patiënten met hormoongevoelige tumoren. Deze behandelingsarm in de studie werd daarom stopgezet.

Adjuvante behandeling van patiënten met mammacarcinoom in een vroeg stadium, die behandeld worden met adjuvant tamoxifen

In een fase III studie (ABCSG 8), uitgevoerd in 2579 postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelig mammacarcinoom in een vroeg stadium die behandeld werden met adjuvant tamoxifen, hadden patiënten die waren overgezet op Arimidex een betere ziekte-vrije overleving dan patiënten die op tamoxifen bleven.

Overeenkomstig de resultaten voor ziekte-vrije overleving, werd een statistisch voordeel voor Arimidex gevonden voor de tijd tot het opnieuw terugkeren van de ziekte in enige vorm, lokaal of op afstand. De incidentie van contralateraal mammacarcinoom was erg laag in beide behandelgroepen, met een numeriek voordeel voor Arimidex.

De algehele overleving was vergelijkbaar in de twee behandelgroepen.

Deze resultaten werden ondersteund door twee vergelijkbare onderzoeken (GABG/ARNO 95 en ITA) met Arimidex, als ook een gecombineerde analyse van ABCSG 8 en GABG/ARNO 95.

Het veiligheidsprofiel van Arimidex in deze 3 studies was consistent met het veiligheidsprofiel zoals vastgesteld bij postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelig mammacarcinoom in een vroeg stadium.

Onderzoek naar anastrozol met de bifosfonaat risedronaat (SABRE)

BMD

In de fase-III/IV SABRE-studie werden 234 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker die werden behandeld met Arimidex werden ingedeeld naar laag-, matig-

en hoog risicogroepen op geleide van hun bestaande risico op fracturen door fragiele botten. Alle patiënten werden met vitamine D en calcium behandeld. Patiënten in de laag-risicogroep kregen alleen Arimidex, patiënten in de matig-risicogroep werden gerandomiseerd naar Arimidex met bifosfonaat of Arimidex met placebo en patiënten in de hoog-risicogroep kregen Arimidex met bifosfonaat.

De voornaamste analyse na 12 maanden toonde aan dat patiënten die reeds behoren tot de matig- tot hoog-risicogroep op fracturen door fragiele botten hun botgezondheid (zoals bepaald met botmineraaldichtheidsmeting en botvormende- en botresorptie-markers) succesvol onder controle hadden door Arimidex te gebruiken in combinatie met een bifosfonaat. Bovendien, werden geen veranderingen in de BMD waargenomen in de laag-risicogroep die behandeld werd met alleen Arimidex en vitamine D en calcium. Deze bevindingen werden gespiegeld in de tweede analyse door verandering te meten ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale BMD van het heupgewricht na 12 maanden.

Deze studie levert het bewijs dat postmenopauzale vrouwen met mammacarcinoom in een vroeg stadium die met Arimidex behandeld gaan worden, hun botstatus onder controle moeten houden volgens de behandelingsrichtlijnen die reeds beschikbaar zijn voor postmenopauzale vrouwen met een vergelijkbaar risico op fracturen als gevolg van fragiele botten.

Lipiden

Uit de SABRE-studie bleek dat er een neutraal effect was op de plasmalipiden zowel bij patiënten die met alleen Arimidex waren behandeld als bij patiënten die met Arimidex en een bifosfonaat waren behandeld.

Pediatrie

Arimidex is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen. De werkzaamheid is niet vastgesteld in de onderzochte pediatrische populaties (zie hieronder). Het aantal behandelde kinderen was te beperkt om daaruit betrouwbare conclusies met betrekking tot de veiligheid te kunnen trekken. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de potentiële langetermijn-effecten van anastrozolbehandeling bij kinderen (zie ook rubriek 5.3).

De EMEA heeft ontheffing verleend van de verplichting om de resultaten te overleggen van

onderzoeken met Arimidex bij één of meerdere subgroepen van de pediatrische populatie die klein van gestalte zijn vanwege groeihormoondeficiëntie (GHD), testotoxicose, gynaecomastie, en het McCune-Albright syndroom.

Klein van gestalte vanwege groeihormoondeficiëntie

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek zijn 52 jongens in de puberteit (van 11 t/m 16 jaar) met GHD geëvalueerd die 12 tot 36 maanden zijn behandeld met Arimidex 1 mg/dag of placebo in combinatie met groeihormoon. Slechts 14 patiënten die anastrozol kregen hebben de 36 maanden voltooid.

Na 3 jaar werd vastgesteld dat anastrozol de botontwikkeling statistisch significant vertraagde bij jongens in de puberteit die behandeld waren met groeihormoontherapie. Er werd geen statistisch significant verschil vastgesteld met placebo voor de groeigerelateerde parameters van de verwachte volwassen lengte, groei, lengte SDS, en groeisnelheid. Definitieve groeigegevens waren niet beschikbaar. Hoewel het aantal behandelde kinderen te beperkt was om er betrouwbare conclusies met betrekking tot de veiligheid uit te kunnen trekken, was er sprake van een verhoogd aantal botbreuken en een trend naar verminderde botmineraaldichtheid in de anastrozol-arm vergeleken met placebo.

Testotoxicose

Een open-label, niet-vergelijkend, multicenter onderzoek evalueerde 14 mannelijke patiënten (2-9 jaar) met familiale tot mannen beperkte vroegtijdige puberteit, ook bekend als testotoxicose, die behandeld waren met een combinatie van Arimidex en bicalutamide. Het primaire doel was de werkzaamheid en de veiligheid van de behandelwijze met deze combinatie te bepalen over een periode van 12 maanden. Dertien van de 14 patiënten die deelnamen aan het onderzoek voltooiden 12 maanden van de combinatiebehandeling (één patiënt deed niet mee aan de follow-up). Er was geen significant verschil in groeisnelheid na 12 maanden behandeling, vergeleken met de groeisnelheid tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Anastrozol wordt snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden gewoonlijk bereikt binnen twee uur na toediening (na vasten). Indien anastrozol gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, wordt wel de absorptiesnelheid, maar niet de mate van absorptie beïnvloed.

De lichte verandering in snelheid van absorptie leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevant effect op de 'steady-state' plasmaconcentraties bij een eenmaal daagse dosering van Arimidex tabletten. Ongeveer 90% tot 95% van de 'steady-state' plasmaconcentratie van anastrozol wordt bereikt na 7 dagelijkse doseringen. Er zijn geen aanwijzingen voor tijd- of dosisafhankelijkheid van farmacokinetische parameters van anastrozol. Anastrozol wordt langzaam geëlimineerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 40 tot 50 uur.

De farmacokinetische parameters van anastrozol zijn onafhankelijk van leeftijd bij postmenopauzale vrouwen.

De farmacokinetiek is niet onderzocht in kinderen.

Anastrozol wordt slechts voor 40% gebonden aan plasma-eiwitten.

Anastrozol wordt uitgebreid metabool geklaard bij postmenopauzale vrouwen waarbij minder dan 10% van de dosis binnen 72 uur na toediening onveranderd in de urine wordt uitgescheiden.

Metabolisme van anastrozol vindt plaats via N-dealkylering, hydroxylering en glucuronidering.

De metabolieten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden. Triazol, een belangrijke metaboliet in plasma en urine, remt aromatase niet.

De schijnbare klaring na orale inname van anastrozol bij vrijwilligers met stabiele hepatische cirrhose of nierfunctiestoornis is vergelijkbaar met die bij gezonde vrijwilligers.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies werd alleen bij hoge doseringen toxiciteit gezien die samenhang met de farmacodynamische werking.

Bijwerkingen zijn gezien in reproductiviteitsstudies (bijvoorbeeld miskramen en reversibele infertiliteit). Deze effecten zijn gerelateerd aan het farmacologisch effect van het actieve bestanddeel.

Genetische toxiciteitsstudies met anastrozol lieten zien dat er geen mutagene of clastogene eigenschappen zijn.

In een carcinogeniciteitsstudie bij ratten, werd een toename in de incidentie van hepatische neoplasmas en uterine stromale poliepen bij vrouwtjes en thyrioid adenoma's in mannetjes gezien bij een dosering die representatief is voor een 100-voud hogere blootstelling dan meestal optreed in humane therapeutische doseringen. Deze veranderingen worden als klinisch niet relevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, povidon, natriumzetmeelglycollaat, magnesiumstearaat, hypromellose, macrogol 300, titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosje met 28 filmomhulde tabletten in PVC/aluminiumfolie doordrukstrip met kalender-aanduiding of doos met 50 filmomhulde tabletten in EAV.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ASTRAZENECA BV

Louis Pasteurlaan 5

2719 EE Zoetermeer

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

Arimidex, filmomhulde tabletten 1 mg

RVG 19123

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

5 september 1996

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening: rubriek 2, 3, 4.3, 4.4, 4.8, 5.1, 5.3: 2 juli 2010