1. LEGEMIDLETS NAVN

Arimidex 1 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 1 mg anastrozol.

Hjelpestoffer med kjent effekt.

Hver filmdrasjert tablett inneholder 93 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter på ca. 6,1 mm merket med 'A' på en side og 'Adx1' på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Arimidex er indisert for:

- Behandling av hormonreseptor–positiv avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.
- Adjuvant behandling av hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft hos postmenopausale kvinner.
- Adjuvant behandling av hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft hos postmenopausale kvinner som har brukt adjuvant tamoksifen i 2 til 3 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Arimidex for voksne, inkludert eldre personer, er én 1 mg tablett én gang daglig.

For postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig invasiv brystkreft er anbefalt varighet av adjuvant endokrin behandling 5 år.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon
Arimidex anbefales ikke for bruk til barn og ungdom på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon
Doseendring anbefales ikke for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Arimidex bør brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlignedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Doseendring anbefales ikke for pasienter med mild leversykdom. Det anbefales forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Arimidex skal administreres oralt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Arimidex er kontraindisert hos gravide eller ammende kvinner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Arimidex bør ikke brukes av premenopausale kvinner. Menopausen skal bekreftes biokjemisk (luteniserende hormon [LH], follikkelstimulerende hormon [FSH] og/eller østradiolnivåer) hos pasienter hvor det foreligger tvil om menopausal status. Det finnes ikke data som støtter bruk av Arimidex i kombinasjon med LHRH-analoger.

Samtidig administrasjon av tamoksifen eller legemidler som inneholder østrogener og Arimidex bør unngås, da det kan redusere den farmakologiske virkningen (se pkt. 4.5 og 5.1).

Effekt på benmineraltetthet

Arimidex senker de sirkulerende østrogennivåene og kan dermed forårsake en reduksjon i benmineraltetthet med en mulig påfølgende økt risiko for benbrudd (se pkt. 4.8).

Kvinner med osteoporose eller risiko for osteoporose må få vurdert benmineraltettheten ved oppstart av behandling, og deretter ved regelmessige intervaller. Behandling eller profylakse mot osteoporose skal startes ved behov og overvåkes nøye. Bruk av spesielle behandlinger, f.eks. bisfosfonater kan stoppe videre tap av benmineral som skyldes bruk av Arimidex hos postmenopausale kvinner og bør derfor vurderes (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Arimidex er ikke blitt undersøkt hos brystkreftpasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Eksponering for anastrozol kan øke hos personer med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Administrasjon av Arimidex hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør utføres med forsiktighet (se pkt. 4.2). Behandling bør baseres på en nytte-risikovurdering for hver enkel pasient.

Nedsatt nyrefunksjon

Arimidex er ikke blitt undersøkt hos brystkreftpasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Eksponering for anastrozol øker ikke hos personer med sterkt nedsatt nyrefunksjon (GRF < 30 ml/min, se pkt. 5.2). Hos pasienter med alvorlignedsatt nyrefunksjon bør administrasjon av Arimidex utføres med forsiktighet (se pkt. 4.2)

Pediatrisk populasjon

Arimidex er ikke anbefalt for bruk til barn og ungdom da sikkerhet og effekt ikke har blitt etablert hos denne pasientgruppen (se pkt. 5.1).

Arimidex skal ikke brukes av gutter med veksthormonmangel i tillegg til veksthormonbehandling. I den eneste kliniske studien ble ikke effekt påvist og sikkerhet ikke etablert (se pkt. 5.1). Anastrozol reduserer østradiolnivåene og Arimidex skal derfor ikke brukes hos jenter med veksthormonmangel i tillegg til veksthormonbehandling. Data om langvarig sikkerhet hos barn og voksne er ikke tilgjengelig.

Overfølsomhet overfor laktose

Dette produktet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Anastrozol hemmer CYP 1A2, 2C8/9 og 3A4 *in vitro.* Kliniske studier med antipyrin og warfarin viste at en anastrozol-dose på 1 mg ikke hemmet signifikant metabolismen til antipyrin og R- og S-warfarin, noe som indikerer at det er lite sannsynlig at samtidig administrasjon av Arimidex og andre legemidler resulterer i klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av CYP-enzymer.

Enzymer som medierer metabolisme av anastrozol er ikke blitt identifisert. Cimetidin som er en svak uspesifikk hemmer av CYP-enzymer påvirket ikke plasmakonsentrasjoner av anastrozol. Effekten av potente CYP-hemmere er ikke kjent.

En gjennomgang av sikkerhetsdatabasen fra klinisk studier viste ikke klinisk signifikante interaksjoner hos pasienter behandlet med Arimidex som samtidig fikk andre vanlige foreskrevne legemidler. Det var ingen klinisk signifikante interaksjoner med bisfosfonater (se pkt. 5.1).

Samtidig administrasjon av tamoksifen eller legemidler som inneholder østrogener og Arimidex bør unngås, da det kan redusere den farmakologiske virkningen (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data fra bruk av Arimidex for gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Arimidex er kontraindisert under graviditeten (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ingen data fra bruk av Arimidex under amming. Arimidex er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det har ikke blitt utført studier på hvilken effekt Arimidex har på human fertilitet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Arimidex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Asteni og

søvnighet er imidlertid rapportert som bivirkninger ved bruk av Arimidex. Dersom slike symptomer vedvarer må forsiktighet utvises ved kjøring eller betjening av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende tabell viser bivirkninger fra kliniske forsøk, undersøkelser etter markedsføring eller enkeltrapporter. Med mindre annet er spesifisert, er følgende frekvenskategorier beregnet fra antall bivirkninger som ble rapportert i en stor fase III-studie med 9366 postmenopausale kvinner med operabel brystkreft som får adjuvant behandling i fem år (Arimidex, Tamoksifen, alene eller i kombinasjon [ATAC] studien).

Bivirkningene oppført nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem (SOC - System Organ Class). Frekvensgrupperinger er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000) og svært sjeldne (< 1/10 000). De vanligste rapporterte bivirkningene var hodeverk, hetetokter, kvalme, utslett, artralgi, leddstivhet, artritt og asteni

Tabell 1 Bivirkninger kategorisert etter organklassesystem og frekvens

Bivirkninger kategorisert etter SOC og frekvens		
Metabolisme og ernæringssykdommer	Vanlige	Anoreksi Hyperkolesterolemi
	Mindre vanlige	Hyperkalsemi (med eller uten økning i paratyreoideahormon)
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Søvnighet Karpaltunnelsyndrom* Sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesier, smakstap og smaksforstyrrelser)
	Ikke kjent	Nedsatt hukommelse
Vaskulære sykdommer	Svært vanlige	Hetetokter
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Diaré Oppkast
Hepatobiliære sykdommer	Vanlige	Forhøyede verdier av alkalisk fosfatase, alaninaminotransferase og aspartataminotransferase
	Mindre vanlige	Forhøyet gamma-GT og bilirubin Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Vanlige	Hårtap (alopesi) Allergiske reaksjoner
	Mindre vanlige	Urtikaria
	Sjeldne	Erythema multiform Anafylaktisk reaksjon Hudvaskulitt (inkludert noen rapporter på Henoch-Schönlein purpura)**
	Svært sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom Angioødem
	Ikke kjent	Lichenoid utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi/leddstivhet Artritt Osteoporose
	Vanlige	Bensmerte Myalgi
	Mindre vanlige	Triggerfinger
	Ikke kjent	Senebetennelse Seneruptur
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Vaginal tørrhet Vaginalblødning***

Tabell 1 Bivirkninger kategorisert etter organklassesystem og frekvens

Bivirkninger kategorisert etter SOC og frekvens		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni
Øyesykdommer	Ikke kjent	Tørre øyne

* Tilfeller av karpaltunnelsyndrom er blitt rapportert hos pasienter som får Arimidex-behandling i kliniske forsøk i et større antall enn hos de som behandles med tamoksifen. De fleste av disse tilfellene forekom imidlertid hos pasienter med identifiserbare risikofaktorer for utvikling av denne tilstanden.

** Da hudvaskulitt og Henoch-Schönlein purpura ikke ble observert i ATAC, kan frekvenskategorien for disse hendelsene vurderes som 'Sjeldne' (≥ 0,01 % og < 0,1 %) basert på den laveste verdien ved vurderingstidspunktet.

*** Vaginalblødninger er rapportert som vanlige, hovedsakelig hos pasienter med avansert brystkreft i løpet av de første ukene etter overgang fra eksisterende hormonterapi til behandling med Arimidex. Dersom blødningen vedvarende bør nærmere undersøkelse overveies.

Tabellen nedenfor viser frekvensen av de predefinerte bivirkningene i ATAC-studien etter en median oppfølging på 68 måneder, uavhengig av årsakssammenheng rapportert hos pasienter som har mottatt studiemedisin, og inntil 14 dager etter seponering av studiemedisinen.

Tabell 2 ATAC-studie predefinerte bivirkninger

Bivirkninger	**Arimidex (N=3092)**	**Tamoksifen (N=3094)**
Hetetokter	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Ledd-smerte/stivhet	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Humørforandringer	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Tretthet/asteni	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Kvalme og oppkast	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Frakturer	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Frakturer i ryggrad og hofte eller håndledd/Colles-fakturer	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Håndledd/Colles-frakturer	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Spinalfrakturer	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Hoftefrakturer	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakt	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Vaginalblødning	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskemisk kardiovaskulær sykdom	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Hjerteinfarkt	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Koronararteriesykdom	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)

Myokardiskemi	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vaginal utflod	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Venøse tromboemboliske hendelser	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Dype venøse tromboemboliske hendelser, inkludert PE (lungeemboli)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskemisk cerebrovaskulære hendelser	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriecancer	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Antall frakturer i Arimidex- og tamoksifengruppene var henholdsvis 22 per 1000 pasientår, og 15 per 1000 pasientår, etter en 68 måneders median oppfølgingstid. Antall observerte frakturer for Arimidex er tilsvarende det som er rapportert i sammenlignbare postmenopausale aldersgrupper. Insidensen av osteoporose var 10,5 % hos pasienter som ble behandlet med Arimidex, og 7,3 % hos pasienter som ble behandlet med tamoksifen.

Det er ikke fastslått om antall tilfeller frakturer og osteoporose vist i ATAC-studien hos pasienter med Arimidex-behandling gjenspeiler en beskyttende effekt av tamoksifen, en spesifikk effekt av Arimidex, eller en kombinasjon av begge.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrenset klinisk erfaring angående utilsiktet overdose. I dyreforsøk har anastrozol vist lav akutt toksisitet. Det har blitt utført kliniske studier med ulike doseringer av Arimidex. Opptil 60 mg i en enkeltdose ble gitt til friske, mannlige forsøkspersoner og opp til 10 mg ble daglig gitt til postmenopausale kvinner med avansert brystkreft. Disse dosene ble godt tolerert. En enkeltdose med Arimidex som resulterer i livstruende symptomer er ikke blitt observert. Det finnes ikke noe spesifikt motmiddel ved overdose, og symptomatisk behandling må gis.

Ved overdosering må det vurderes om flere medikamenter har blitt tatt. Brekninger kan induseres hos bevisste pasienter. Arimidex har lav proteinbinding, og dialyse kan derfor være nyttig. Generell understøttende behandling, inkludert hyppig overvåkning av vitale tegn og nøye observering av pasienten, er indikert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Enzyminhibitorer, ATC-kode: L02B G03.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Arimidex er en potent og sterkt selektiv, ikke-steroid aromatasehemmer. Hos postmenopausale kvinner produseres østradiol primært ved omdannelse av androstenedion til østron av aromatase-enzymkompleks i perifere vev. Østron omdannes deretter til østradiol. Reduksjon av nivået av sirkulerende østradiol hos kvinner med brystkreft har vist seg å ha en god effekt. Hos postmenopausale kvinner har Arimidex i en daglig dose på 1 mg redusert østradiolkonsentrasjonene med mer enn 80 % ved bruk av en svært sensitiv analyse.

Arimidex har ingen progestogen, androgen eller østrogen effekt.

Daglige doser Arimidex på opptil 10 mg har ingen effekt på sekresjon av kortisol eller aldosteron, målt før eller etter en standard ACTH-provokasjonstest. Det er derfor ikke nødvendig med tilførsel av kortikosteroider.

Klinisk effekt og sikkerhet

Avansert brystkreft

Førstelinjebehandling av postmenopausale kvinner med avansert brystkreft
To dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier med lignende utførelse (studie 1033IL/0030 og studie 1033IL/0027) ble gjennomført for å undersøke effekten av Arimidex sammenlignet med tamoksifen som førstelinjebehandling for hormonreseptor-positiv eller hormonereseptor-ukjent, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft hos postmenopausale kvinner. Totalt 1021 pasienter ble randomisert til en dose på 1 mg Arimidex eller 20 mg tamoksifen en gang daglig. De primære endepunktene for begge studiene var tiden til tumorprogresjon, objektiv tumorresponsrate og sikkerhet.

For de primære endepunktene viste studie 1033IL/0030 at Arimidex hadde en statistisk signifikant fordel over tamoksifen for tid til tumorprogresjon. (Hazard ratio (HR) 1,42, 95 % konfidensintervall (KI) [1,11, 1,82], median tid før progresjon henholdsvis 11,1 og 5,6 måneder for Arimidex og tamoksifen, p = 0,006). Objektive tumorresponsrater var tilsvarende for Arimidex og tamoksifen. Studie 1033IL/0027 viste at Arimidex og tamoksifen hadde tilsvarende objektive tumorresponsrater samt tid til tumorprogresjon. Resultater fra de sekundære endepunktene støttet resultatene fra de primære effektendepunktene. På grunn av lavt antall dødsfall på tvers av behandlingsgruppene for begge studiene, kan det ikke trekkes slutninger om forskjeller i totaloverlevelse.

Andrelinjebehandling av postmenopausale kvinner med avansert brystkreft
Arimidex ble vurdert i to kontrollerte, kliniske studier (studie 0004 og studie 0005) hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft som hadde sykdomsprogresjon etter tamoksifenbehandling, for enten avansert eller tidlig brystkreft. Totalt 764 pasienter ble randomisert til en daglig dose på enten 1 mg, eller 10 mg Arimidex eller 40 mg megestrolacetat fire ganger daglig. Progresjonstiden og objektive responsrater var de primære effektvariablene. Raten for forlenget (lengre enn 24 uker) stabil sykdom, progresjonsraten og overlevelse ble også beregnet. Det var ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene i henhold til effektparametrene for noen av studiene.

Adjuvant behandling av tidlig invasiv brystkreft hos hormonreseptor-positive pasienter

I en stor fase III-studie med 9366 postmenopausale kvinner med operabel brystkreft som ble behandlet i 5 år (se under), ble det vist at Arimidex er signifikant bedre enn tamoksifen i henhold til sykdomsfri overlevelse. Det ble observert en sykdomsfri overlevelse i favør av Arimidex versus tamoksifen for den prospektivt definerte hormonreseptorpositive populasjonen.

Tabell 3 Oversikt over endepunkter fra ATAC-studien: Analyse etter 5 års behandling

Effekt-endepunkter	**Antall hendelser (frekvens)**			
	Intention-to-treat-populasjon		**Hormonreseptor-positiv**	
	Arimidex (N=3125)	**Tamoksifen (N=3116)**	**Arimidex (N=2618)**	**Tamoksifen (N=2598)**
Sykdomsfri overlevelse[a]	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard ratio	0,87		0,83	
2-sidig 95 % CI	0,78 til		0,73 til	
p-verdi	0,0127		0,0049	
Fjernmetastasefri overlevelse[b]	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard ratio	0,94		0,93	

2-sidig 95 % CI	0,83 til		0,80 til	
p-verdi	0,2850		0,2838	
Tid til residiv[c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard ratio	0,79		0,74	
2-sidig 95 % CI	0,70 til		0,64 til	
p-verdi	0,0005		0,0002	
Tid til fjernmetastaser[d]	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard ratio	0,86		0,84	
2-sidig 95 % CI	0,74 til		0,70 til	
p-verdi	0,0427		0,0559	
Primært kontralateralt bryst	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
2-sidig 95 % CI	0,39 til		0,30 til	
p-verdi	0,0131		0,0018	

Tabell 3 Oversikt over endepunkter fra ATAC-studien: Analyse etter 5 års behandling

Effekt-endepunkter	**Antall hendelser (frekvens)**			
	Intention-to-treat-populasjon		**Hormonreseptor-positiv**	
	Arimidex (N=3125)	**Tamoksifen (N=3116)**	**Arimidex (N=2618)**	**Tamoksifen (N=2598)**
Totaloverlevelse[e]	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard ratio	0,97		0,97	
2-sidig 95 % CI	0,85 til		0,83 til	
p-verdi	0,7142		0,7339	

a Sykdomsfri overlevelse inkluderer alle tilfeller av tilbakefall og er definert som den første hendelsen av lokoregional residiv, kontralateral ny brystkreft, fjernmetastaser eller død (uansett årsak).

b Fjernmetastasefri overlevelse er definert som den første hendelsen av fjernmetastaser eller død (uansett årsak).

c Tid til residiv er definert som den første hendelsen av lokoregional residiv, kontralateral ny brystkreft, fjernmetastaser eller død på grunn av brystkreft.

d Tid til fjernmetastaser er definert som den første hendelsen av fjernmetastaser eller død på grunn av brystkreft.

e Antall (%) pasienter som har dødd.

Kombinasjonen av Arimidex og tamoksifen sammenlignet med tamoksifen alene påviste ingen forbedring av effekt hos alle pasientene samt den hormonreseptorpositive populasjonen. Denne behandlingsarmen ble fjernet fra studien.

Med en oppdatert oppfølging ved en median på 10 år har langvarig sammenligning av behandlingseffektene av Arimidex i forhold til tamoksifen vist seg å være konsistente med tidligere analyser.

Adjuvant behandling av tidlig invasiv brystkreft hos hormonreseptor-positive pasienter som blir behandlet med adjuvant tamoksifen

I en fase III-studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) med 2579 postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig brystkreft som hadde fått kirurgisk behandling med eller uten radioterapi, og ingen kjemoterapi (se under), ble det vist at bytte til Arimidex etter 2 års adjuvant behandling med tamoksifen forbedret sykdomsfri overlevelse signifikant sammenlignet med fortsatt tamoksifen, etter en median oppfølging på 24 måneder.

Tabell 4 Oversikt over endepunkter og resultat for ABCSG 8-studien

Effekt-endepunkter	**Antall hendelser (frekvens)**	
	Arimidex (N=1297)	**Tamoksifen**
Sykdomsfri overlevelse	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard ratio	0,67	
2-sidig 95 % CI	0,49 til	
p-verdi	0,014	
Tid til residiv	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	
2-sidig 95 % CI	0,35 til	
p-verdi	0,002	
Tid til fjernmetastase	22 (1,7)	41(3,2)
Hazard ratio	0,52	
2-sidig 95 % CI	0,31 til	
p-verdi	0,015	
Ny kontralateral brystkreft	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
2-sidig 95 % CI	0,19 til	

Tabell 4 Oversikt over endepunkter og resultat for ABCSG 8-studien

Effekt-endepunkter	**Antall hendelser (frekvens)**	
	Arimidex (N=1297)	**Tamoksifen**
p-verdi	0,090	
Totaloverlevelse	43(3,3)	45 (3,5)
Hazard ratio	0,96	
2-sidig 95 % CI	0,63 til	
p-verdi	0,840	

Ytterligere to lignende studier (GABG/ARNO 95 og ITA); en studie hvor pasienter fikk kirurgisk behandling og kjemoterapi, samt en kombinert analyse av ABCSG 8 og GABG/ARNO 95, støttet disse resultatene.

Sikkerhetsprofilen for Arimidex i disse 3 studiene er i overensstemmelse med den eksisterende kjente sikkerhetsprofilen hos postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv tidlig brystkreft.

Benmineraltetthet (BMD)

I en fase III/IV-studie (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) ble 234 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv tidlig brystkreft, som skulle behandles med en daglig dose på 1 mg Arimidex, delt inn i lav-, moderat- og høyrisikogrupper avhengig av deres eksisterende risiko for benskjørhetsfrakturer. Den primære effektparameteren var analysen av lumbar spinal benmassetetthet ved DEXA-skanning. Alle pasientene fikk behandling med vitamin D og kalsium. Pasienter i lavrisikogruppen fikk Arimidex alene (N=42), pasienter i den moderate gruppen ble randomisert til Arimidex og risedronat 35 mg én gang i uken (N=77) eller Arimidex og placebo (N=77). Pasientene i høyrisikogruppen fikk Arimidex pluss risedronat 35 mg én gang i uken (N=38). Det primære endepunktet ble endret fra baseline i lumbarspinal benmassetetthet etter 12 måneder.

Allerede etter 12 måneder viste hovedanalysen at pasientene med moderat til høy risiko for frakturer ikke viste noen reduksjon i benmassetetthet (vurdert med målinger av lumbalspinal benmaterialtetthet med DEXA-skanning) ved behandling med Arimidex 1 mg/dag sammen med risedronate 35 mg én gang i uken. En nedgang i BMD som ikke var statistisk signifikant ble også sett i lavrisikogruppen som ble behandlet med Arimidex 1 mg/dag alene. Disse funnene gjenspeiles i den sekundære

effektvariabelen for endring fra baseline i total BMD i hofte etter 12 måneder.

Denne studien fastsatte at bruk av bisfosfonater kan vurderes ved behandling av mulig benmineraltap hos postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft som skal behandles med Arimidex.

Pediatrisk populasjon

Arimidex er ikke indisert for bruk hos barn og ungdom. Effekt har ikke blitt etablert i pediatriske populasjonene som ble studert (se under). Antallet behandlede barn var for begrenset til at noen pålitelige konklusjoner om sikkerhet kunne trekkes. Ingen data er tilgjengelige om de mulige langvarige effektene av behandling med Arimidex hos barn og ungdom (se pkt. 5.3).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Arimidex i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen med kortvoksthet på grunn av veksthormonmangel (GHD), testotoksikose, gynekomasti og McCune-Albright syndrom (se pkt. 4.2).

Kortvoksthet på grunn av veksthormonmangel
En randomisert, dobbeltblind multisenterstudie evaluerte 52 pubertale gutter (alder 11 til og med 16 år) med GHD. De ble behandlet i 12 til 36 måneder med Arimidex 1 mg/dag eller placebo sammen med veksthormon. Bare 14 pasienter på Arimidex fullførte 36 måneder.
Det ble ikke påvist noen statistisk signifikant forskjell fra placebo for vekstrelaterte parametre for predikert høyde hos voksne, høyde, høyde SDS (standardavvik-score) og høyde-hastighet. Data om slutthøyde er ikke tilgjengelig. Selv om antallet barn som ble behandlet var for lavt til å kunne trekke pålitelige konklusjoner angående sikkerhet, var det en økt frakturrate samt en trend mot redusert benmineraltettet i gruppen som fikk Arimidex sammenlignet med placebo.

Testotoksikose
En åpen, ikke-komparativ multisenterstudie evaluerte 14 mannlige pasienter (mellom 2 og 9 år) med ”familial male-limited precocious puberty”, også kjent som testotoksikose, behandlet med en kombinasjon av Arimidex og bikalutamid. Det primære formålet var å vurdere effekten og sikkerheten for denne kombinasjonen over en periode på 12 måneder. Tretten av 14 pasienter som deltok i studien fullterte 12 måneder med kombinasjonsbehandling (en pasient kunne ikke følges opp). Det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i vekstrate etter 12 måneders behandling, sammenlignet med vekstraten 6 måneder før start av studien.

Gynekomastistudier
Studie 0006 var en randomisert, dobbelblind multisenterstudie, der 82 pubertale gutter (mellom 11 og 18 år), med gynekomasti av mer enn 12 måneders varighet, ble behandlet med Arimidex 1 mg/dag eller daglig placebo i opptil 6 måneder. Det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i antallet pasienter med en reduksjon i totalt brystvolum på 50 % eller mer, mellom gruppen som ble behandlet med Arimidex 1 mg og placebogruppen.

Forsøk 0001 var en åpen, multippeldose farmakokinetikkstudie på Arimidex 1 mg/dag hos 36 pubertale gutter med gynekomasti av mindre enn 12 måneders varighet. De sekundære formålene var å evaluere andelen av pasienter med reduksjoner fra baseline i beregnet volum av gynekomasti av begge bryster kombinert med minst 50 % mellom dag 1 og etter 6 måneders studiebehandling, samt toleranse og sikkerhet. En reduksjon på 50 % eller mer av totalt brystvolum ble observert hos 56 % (20/36) av guttene etter 6 måneder.

McCune-Albright syndrom-studie
Studie 0046 var en internasjonal, åpen eksplorativ multisenterstudie på Arimidex hos 28 jenter (alder 2 til ≤10 år) med McCune-Albright syndrom (MAS). Det primære formålet var å evaluere sikkerheten og effekten av Arimidex 1 mg/dag hos pasienter med MAS. Effekten av studiebehandlingen var basert på andelen pasienter som oppfylte de definerte kriteriene relatert til vaginalblødning, benalder og veksthastighet. Det ble ikke observert en signifikant endring i frekvens av dager med vaginal blødning

under behandlingen. Det var ingen kliniske signifikante endringer av Tanner-stadium, gjennomsnittlig ovarievolum eller gjennomsnittlig uterusvolum. Det ble ikke observert noen statistisk signifikant endring i hastighet for økning i benalder under behandling versus baseline. Veksthastigheten (i cm/år) var signifikant redusert ($p<0,05$) fra før behandling fra måned 0 til og med måned 12, og fra før behandling til måned 7-12.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjon av anastrozol går raskt og maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås typisk innen to timer etter dosering (ved faste). Mat reduserer hastigheten noe, men ikke omfanget av absorpsjon. Den minimale endringen i absorpsjonshastigheten er ikke forventet å ha en klinisk signifikant effekt på steady-state plasmakonsentrasjoner etter en daglig dose med Arimidex-tabletter. Etter 7 dagsdoser oppnås ca. 90 til 95 % av plasmaanastrozol steady-state-konsentrasjoner og akkumuleringen er 3-4 ganger. Tid eller doseavhengighet for anastrozol farmakokinetiske parametre er ikke påvist. Anastrozols farmakokinetikk avhenger av alderen på postmenopausale kvinner.

Distribusjon

Bindingen av Anastrozol til plasmaproteiner er kun 40 %.

Eliminasjon

Anastrozol utskilles sakte med en halveringstid fra plasma på 40 til 50 timer. Anastrozol gjennomgår en omfattende metabolisering hos postmenopausale kvinner og under 10 % utskilles uforandret i urinen innen 72 timer etter dosering. Metabolisering av anastrozol skjer ved N-dealkylering, hydroksylering og glukuronidering. Metabolittene utskilles først og fremst i urinen. Hovedmetabolitten i plasma, triazol, har ingen aromatasehemmende effekt.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Den tilsynelatende clearance (CL/F) for anastrozol etter oral administrasjon var omtrent 30 % lavere hos frivillige med stabil levercirrhose enn tilsvarende kontroller (studie 1033IL/0014). Plasmakonsentrasjoner av anastrozol hos frivillige med levercirrhose var imidlertid innenfor konsentrasjonsområdene som ble observert hos normale personer i andre undersøkelser. Konsentrasjoner av anastrozol i plasma som ble observert i langtids effektstudier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon var innenfor området for anastrozol-konsentrasjonene i plasma som ble observert hos pasienter uten nedsatt leverfunksjon.

Den tilsynelatende clearance (CL/F) for anastrozol etter oral administrasjon ble ikke forandret hos frivillige med sterkt nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/min) i studien 1033IL/0018 og var i samsvar med det faktum at anastrozol blir eliminert hovedsakelig ved metabolisme. Konsentrasjoner av anastrozol i plasma som ble observert ved langtids effektstudier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var innenfor området for anastrozolkonsentrasjonene i plasma som ble observert hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør Arimidex administreres med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Hos gutter (10-17 år) med pubertal gynekomasti ble anastrozol raskt absorbert, bredt distribuert og eliminert sakte med en halveringstid på ca. 2 dager. Clearance var lavere hos jenter (3-10 år) enn hos eldre gutter, og eksponeringen høyere. Anastrozol ble bredt distribuert hos jenter og eliminert sakte.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av

sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet for den indikerte populasjonen.

Akutt toksisitet

I dyrestudier ble det bare observert toksisitet ved høyere doser. I akutttoksisitetsstudier på gnagere var median letal dose av anastrozol ved oral administrasjon høyere enn 100 mg/kg/døgn og høyere enn 50 mg/kg/døgn ved intraperitoneal administrasjon. I en akuttoksisitetsstudie utført på hunder, var median letal dose ved oral administrasjon høyere enn 45 mg/kg/døgn.

Kronisk toksisitet

I dyrestudier ble det bare observert bivirkninger ved høyere doser. Multiple dosetoksisitetsstudier ble utført på rotter og hunder. Ingen no-effektnivåer for anastrozol ble etablert i toksisitetsstudier, men de effektene som ble observert ved lave doser (1 mg/kg/døgn) og middels doser (hund 3 mg/kg/døgn, rotte 5 mg/kg/døgn) var relatert til farmalogiske eller enzyminduserende egenskaper av anastrozol og var ikke ledsaget av signifikante toksiske effekter eller degenerative endringer.

Mutagenisitet

Gentoksiologiske studier med anastrozol viser at det ikke er et mutagen eller klastogen.

Reproduksjonstoksikologi

50 eller 400 mg/l Anastrozol ble administrert oralt til hanrotter via drikkevannet i 10 uker i en fertilitetsstudie. Målte gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner var henholdsvis 44,4 (±14,7) ng/ml og 165 (±90) ng/ml. Det var negative effekter på paringsforekomsten i begge dosegruppene, mens en reduksjon i fertilitet bare kunne påvises ved 400 mg/l dosenivået. Reduksjonen var forbigående ettersom alle parings- og fertilitetsparametrene var lik kontrollgruppens verdier etter en 9 uker behandlingsfri restitusjonsperiode.

Oral administrasjon av anastrozol til hunrotter produserte en høy insidens av infertilitet ved doser på 1 mg/kg/døgn, og økt tap av preimplantat ved 0,02 mg/kg/døgn. Disse effektene forekom ved kliniske relevante doser. En effekt hos mennesker kan ikke utelukkes. Disse effektene var relatert til stoffets farmakologiske egenskaper, og var fullstendig reversible 5 uker etter avsluttet behandling.

Oral administrasjon av anastrozol til drektige rotter og kaniner forårsaket ingen teratogeniske effekter ved doser opp til henholdsvis 1,0 og 0,2 mg/kg/døgn. Effektene som ble indikert (forstørret placenta hos rotter og drektighetsfeil hos kaniner) var relatert til substansens farmakologiske egenskaper.

Overlevelsesraten til kull av rotter som ble gitt anastrozol ved 0,02 mg/kg/døgn og over (fra dag 17 av drektigheten til dag 22 post-partum) ble kompromittert. Disse effektene var relatert til stoffets farmakologiske effekter ved fødsel. Det ble ikke observert uønskede effekter som kan tilskrives morens behandling med anastrozol på adferd eller reproduksjonsevne hos førstegenerasjons avkom.

Karsinogenitet

En toårig karsinogenitetsstudie utført på rotter resulterte i en økning i forekomst av hepatiske neoplasmer og uterine stromale polypper hos hunner og thyreoidea adenomer hos hanner ved kun høy dose (25 mg/kg/døgn). Disse endringene oppstod ved en dose som representerer 100 ganger større eksponering enn hva som forekommer ved humane terapeutiske doser og anses ikke å være klinisk relevant ved behandling av pasienter med anastrozol.

En toårig karsinogenitetsstudie utført på mus resulterte i induksjon av benigne ovarietumorer og forandringer i forekomsten av lymforetikulære neoplasmer (færre histiocytiske sarkomer hos hunner og flere dødsfall grunnet lymfomer). Disse forandringene er ansett for å være musespesifikke effekter

av aromatasehemming, og ikke klinisk relevante ved behandling av pasienter med anastrozol.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Povidon
Natriumstivelsesglykolat
Magnesiumstearat
Hypromellose
Makrogol 300
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 ºC

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kalenderpakning av aluminium/PVC-folie i kartonger à 28 og 98 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

95-1388

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. februar 1997
Dato for siste fornyelse: 14. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

10.07.2025