SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anastrozol SUN 1 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol.

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 68,75 mg lactose (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de inscriptie “A1” aan één zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anastrozol is geïndiceerd voor de:
- behandeling van hormoonreceptorpositieve gevorderde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen
- adjuvante behandeling van hormoonreceptor-positieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen
- adjuvante behandeling van hormoonreceptor-positieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen die 2 tot 3 jaar adjuvante therapie met tamoxifen hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Anastrozol SUN voor volwassenen inclusief ouderen is eenmaal daags één tablet van 1 mg.

Voor postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium is de aanbevolen duur van adjuvante endocriene behandeling 5 jaar.

Speciale populaties

Paediatrische patiënten
Anastrozol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Gestoorde nierfunctie:
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht of matig gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie dient de toediening van anastrozol met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie:
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht gestoorde leverfunctie. Bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde leverfunctie wordt voorzichtigheid geadviseerd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Anastrozol SUN moet oraal worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Anastrozol is gecontra-indiceerd bij:
- vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor anastrozol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Anastrozol mag niet door premenopauzale vrouwen worden gebruikt. Door middel van biochemisch onderzoek (luteïniserend hormoon [LH], follikel stimulerend hormoon [FSH], en/of oestradiolspiegels) moet de menopauze worden vastgesteld bij elke patiënt bij wie twijfel bestaat over de menopauzale status. Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van anastrozol met LHRH-analogen ondersteunen

De gelijktijdige toediening van tamoxifen of oestrogeenbevattende therapieën en anastrozol moet worden vermeden omdat dit de farmacologische werking ervan kan verminderen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Effect op botmineraaldichtheid

Aangezien anastrozol de circulerende oestrogenenspiegels verlaagt, kan het een vermindering in de botmineraaldichtheid teweeg brengen met een mogelijke toegenomen kans op fracturen (zie rubriek 4.8).

Vrouwen met osteoporose of een verhoogd risico op osteoporose, dienen hun botmineraaldichtheid te laten onderzoeken aan het begin van de behandeling en daarna met regelmatige intervallen. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient gestart te worden indien nodig en dient zorgvuldig gecontroleerd te worden. Het gebruik van specifieke behandelingen, zoals bisfosfonaten, kan een verdere afname van het door anastrozol veroorzaakte botmineraalverlies in postmenopauzale vrouwen stoppen en kan worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Gestoorde leverfunctie

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van anastrozol bij borstkankerpatiënten met een matig of ernstig gestoorde leverfunctie. De blootstelling aan anastrozol kan verhoogd zijn bij personen met een gestoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2); de toediening van anastrozol aan patiënten met een matig en ernstig gestoorde leverfunctie dient voorzichtig te gebeuren (zie rubriek 4.2). De behandeling moet zijn gebaseerd op een risico-baten analyse voor de individuele patiënt.

Gestoorde nierfunctie

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van anastrozol bij borstkankerpatiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie. De blootstelling aan anastrozol is niet verhoogd bij personen met een ernstig gestoorde nierfunctie (GRF < 30 ml/min, zie rubriek 5.2); bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie moet de toediening van anastrozol met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

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

Anastrozol 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 oestradiolspiegels verlaagt, dient het middel niet te worden gebruikt bij meisjes met groeihormoondeficiëntie als aanvulling op de groeihormoonbehandeling. Veiligheidsgegevens op lange termijn bij kinderen en adolescenten zijn niet beschikbaar.

Overgevoeligheid voor lactose

Anastrozol SUN bevat 68,75 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anastrozol remt de CYPs 1A2, 2C8/9 en 3A4 in vitro. Klinisch onderzoek met antipyrine en warfarine wees uit dat een dosis van 1 mg anastrozol het metabolisme van antipyrine en R- en S-warfarine niet significant remt. Dit geeft aan dat de gelijktijdige toediening van anastrozol met andere geneesmiddelen waarschijnlijk niet resulteert in klinisch relevante geneesmiddel-interacties via CYP- enzymen.

De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van anastrozol zijn niet bekend. Cimetidine, een zwakke en niet-specifieke remmer van CYP-enzymen, beïnvloedde de plasmaconcentraties van anastrozol niet. Het effect van krachtige CYP-remmers is niet bekend.

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

Gelijktijdige toediening van tamoxifen en/of oestrogeenbevattende therapieën en anastrozol moet worden vermeden omdat dit de farmacologische werking ervan kan verminderen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van anastrozol bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Anastrozol is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van anastrozol tijdens borstvoeding. Anastrozol is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
De effecten van anastrozol op humane vruchtbaarheid zijn niet onderzocht. Studies bij dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

Anastrozol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Asthenie en slaperigheid zijn echter gemeld bij gebruik van anastrozol. Wanneer deze

symptomen optreden, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel beschrijft bijwerkingen afkomstig van klinisch onderzoek, post-marketing studies of spontane meldingen. Tenzij anders aangegeven, zijn de volgende frequentiegroepen berekend uit het aantal gerapporteerde bijwerkingen tijdens een grote fase-III-studie die werd uitgevoerd bij 9.366 postmenopauzale vrouwen met operabele borstkanker die gedurende 5 jaar een adjuvante behandeling ontvingen (de Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] studie).

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklassen (SOC). Frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn, opvliegers, misselijkheid, huiduitslag, artralgie, gewrichtsstijfheid, artritis en asthenie.

Tabel 1 Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklassen en frequentie

Bijwerkingen volgens SOC en frequentie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexia Hypercholesterolemie
	Soms	Hypercalciëmie (met of zonder een toename van parathyroïd hormoon)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid Carpaletunnelsyndroom* Gevoelsstoornissen (inclusief paraesthesie, verlies van smaak en veranderde smaak).
	Niet bekend	Geheugenstoornis
Oogaandoeningen	Niet bekend	Droog oog
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree Braken
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
	Vaak	Diffuse haaruitval (alopecia) Allergische reacties
	Soms	Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme Anafylactoïde reactie Cutane vasculitis (inclusief meldingen van purpura van Schönlein-Henoch)**
	Zeer zelden	Stevens-Johnson-syndroom Angio-oedeem
	Niet bekend	Lichenoïde eruptie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie/gewrichtsstijfheid Artritis Osteoporose
	Vaak	Botpijn

		Myalgie
	Soms	Trigger finger (knipmesvinger)
	Niet bekend	Tendinitis Peesruptuur
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Droge vagina Vaginale bloedingen***
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie

* Gevallen van Carpaletunnelsyndroom werden in grotere aantallen gemeld bij patiënten die tijdens klinische studies behandeld werden met anastrozol dan bij patiënten die behandeld werden met tamoxifen. De meerderheid van deze gevallen kwam echter voor bij patiënten met identificeerbare risicofactoren voor het ontwikkelen van de aandoening.

** Aangezien cutane vasculitis en purpura van Schönlein-Henoch niet zijn waargenomen in ATAC, kunnen ze, gebaseerd op de kleinst geschatte waarde in de frequentiegroep 'Zeldzaam' worden geplaatst (≥ 0.01% en < 0.1%).

*** Vaginale bloedingen zijn vaak gerapporteerd, met name bij patiënten met gevorderde borstkanker, in de eerste weken na het overschakelen van de voorafgaande hormonale therapie op een behandeling met anastrozol. Indien de bloedingen aanhouden, dient verder onderzoek te worden overwogen.

De tabel hieronder toont de frequentie van de vooraf gespecificeerde bijwerkingen in de ATAC studie na een mediane follow-up van 68 maanden, ongeacht causaliteit, welke is gerapporteerd voor patiënten die studiemedicatie ontvingen tot 14 dagen na de stopzetting van de studiebehandeling.

Tabel 2 ATAC studie vooraf gespecificeerde bijwerkingen

Bijwerkingen	**Anastrozol (N=3.092)**	**Tamoxifen (N=3.094)**
Opvliegers	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Gewrichtspijn/-stijfheid	1.100 (35,6%)	911 (29,4%)
Stemmingsstoornissen	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Vermoeidheid/asthenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Misselijkheid en braken	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturen	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturen van de wervelkolom, de heup of de pols/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Pols/Collesfracturen	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Wervelfracturen	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Heupfracturen	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataract	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginale bloeding	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ischemische hartziekte	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Myocardinfarct	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Kransslagader aandoeningen	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Myocard-ischemie	22 (0.7%)	14 (0,5%)
Vaginale afscheiding	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Veneuze trombo-embolie	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Gevallen van diepe veneuze trombose met inbegrip van LE (longembolie)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischemische cerebrovasculaire incidenten	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriumkanker	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Een fractuurincidentie van 22 per 1.000 patiëntenjaren en 15 per 1.000 patiëntenjaren is waargenomen voor respectievelijk de anastrozol- en de tamoxifen-groep na een mediane follow-up van 68 maanden. De waargenomen incidentie van fracturen onder anastrozol is vergelijkbaar met de waarden die worden gerapporteerd bij postmenopauzale vrouwen van dezelfde leeftijd. De incidentie van osteoporose was 10,5%

bij de patiënten die met anastrozol werden behandeld en 7,3% bij de patiënten die met tamoxifen werden behandeld.

Het is niet vastgesteld of de incidentie van fracturen en de incidentie van osteoporose bij de patiënten die met anastrozol werden behandeld in de ATAC-studie, een beschermend effect van tamoxifen, een specifiek effect van anastrozol of beide weerspiegelt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er bestaat beperkte klinische ervaring met accidentele overdosis. In dierstudies heeft anastrozol een lage acute toxiciteit aangetoond. Er is klinisch onderzoek uitgevoerd met verschillende doseringen van anastrozol, oplopend tot 60 mg als eenmalige dosis bij gezonde mannelijke vrijwilligers en oplopend tot 10 mg/dag bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker; deze doseringen werden goed verdragen. Een eenmalige dosis van anastrozol die leidt tot levensbedreigende symptomen is niet vastgesteld. Er is geen specifiek antidotum dat moet worden gebruikt bij de behandeling van een overdosis en de behandeling moet symptomatisch zijn.

Bij de behandeling van een overdosis moet er rekening mee worden gehouden dat er mogelijk verscheidene geneesmiddelen zijn ingenomen. Als de patiënt alert is, kan braken worden opgewekt. Dialyse kan nuttig zijn, omdat anastrozol niet sterk eiwitgebonden is. Algemene ondersteunende maatregelen, inclusief regelmatig controleren van de vitale functies en een zorgvuldige observatie van de patiënt, worden geadviseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: enzymremmers, ATC-code: L02B G03

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Anastrozol is een krachtige en zeer selectieve niet-steroïdale aromataseremmer. Bij postmenopauzale vrouwen wordt oestradiol voornamelijk geproduceerd via de omzetting van androsteendion naar oestron door het aromatase-enzymcomplex in perifere weefsels. Oestron wordt vervolgens omgezet naar oestradiol. Het is aangetoond dat het verlagen van de circulerende oestradiolspiegel een gunstig effect heeft bij vrouwen met borstkanker. Bij postmenopauzale vrouwen leidde anastrozol in een dosis van 1 mg/dag tot een onderdrukking van oestradiol met meer dan 80% bij gebruik van een zeer gevoelige test.

Anastrozol heeft geen enkele progestagene, androgene of oestrogene werking.

Dagelijkse dosissen van anastrozol oplopend tot 10 mg hebben geen enkel effect op cortisol- of aldosteron-uitscheiding, gemeten voor of na standaard ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) provocatietesten. Om deze reden is het toedienen van cortisolsupplementen niet nodig.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gevorderde borstkanker

Behandeling in de eerste lijn van postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker

Twee dubbelblinde, gecontroleerde klinische studies, met vergelijkbare opzet (studie 1033IL/0030 en studie 1033IL/0027) werden uitgevoerd ter evaluatie van de werkzaamheid van anastrozol vergeleken met tamoxifen als behandeling in de eerste lijn van hormoonreceptorpositieve of hormoonreceptor-onbekende lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen.
Een totaal van 1.021 patiënten werden gerandomiseerd en ontvingen eenmaal daags 1 mg anastrozol of eenmaal daags 20 mg tamoxifen. De primaire eindpunten voor beide studies waren tijd tot tumorprogressie, objectieve tumor-respons-percentage en veiligheid.

Met betrekking tot de primaire eindpunten laat studie 1033IL/0030 zien, dat anastrozol een statistisch significant voordeel vertoont ten opzichte van tamoxifen betreffende tijd tot tumorprogressie (Hazard ratio (HR) 1.42, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) [1.11, 1.82], mediane tijd tot progressie 11,1 en 5,6 maanden voor respectievelijk anastrozol en tamoxifen, p=0,006); het objectieve tumor-respons-percentage was vergelijkbaar voor anastrozol en tamoxifen.
Studie 1033IL/0027 liet zien dat anastrozol en tamoxifen een vergelijkbaar objectieve tumor-response-percentage en tijd tot tumorprogressie hadden. Resultaten van de secundaire eindpunten ondersteunden op het punt werkzaamheid de resultaten van de primaire eindpunten. Er waren te weinig sterfgevallen in de behandelgroepen van beide studies om conclusies te trekken over verschillen in algehele overleving.

Behandeling in de tweede lijn van postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker
Anastrozol werd onderzocht in twee gecontroleerde klinische studies (studie 0004 en 0005) bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker waarbij een progressie van de ziekte optrad na behandeling met tamoxifen in een vroeg of een gevorderd stadium van borstkanker. Een totaal van 764 patiënten werden gerandomiseerd en ontvingen of een enkele dagelijkse dosis van 1 mg anastrozol, of van 10 mg anastrozol of van 4 maal daags 40 mg megestrolacetaat. Tijd tot progressie en objectieve responspercentage waren de primaire werkzaamheidsvariabelen. De mate van aanhoudend (meer dan 24 weken) stabiele ziekte, de mate van progressie en overleving werden ook berekend. In beide studies werden geen significante verschillen waargenomen tussen de behandelgroepen met betrekking tot de werkzaamheidsparameters.

Adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve patiënten met invasieve borstkanker in een vroeg stadium

In een grote fase-III studie waaraan 9.366 postmenopauzale vrouwen deelnamen met operabele borstkanker die 5 jaar werden behandeld (zie hieronder), werd aangetoond dat anastrozol statistisch superieur was vergeleken met tamoxifen wat betreft de ziektevrije overleving. Een groter voordeel met betrekking tot ziektevrije overleving werd waargenomen bij anastrozol ten opzichte van tamoxifen bij de hormoonreceptorpositieve populatie.

Tabel 3 ATAC eindpuntsamenvatting: analyse van behandeling met een duur van 5 jaar

Werkzaamheidseindpunten	**Aantal gevallen (frequentie)**			
	Intention-to-treat populatie		**Hormoonreceptorpositieve tumorstatus**	
	Anastrozol (N=3.125)	**Tamoxifen (N=3.116)**	**Anastrozol (N=2.618)**	**Tamoxifen (N=2.598)**
Ziektevrije overleving*	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard-ratio	0,87		0,83	
2-zijdig 95% CI	0,78 tot 0,97		0,73 tot 0,94	
p-waarde	0,0127		0,0049	
Ziektevrije overleving op afstand [b]	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard-ratio	0,94		0,93	

2-zijdig 95% CI	0,83 tot 1,06		0,80 tot 1,07	
p-waarde	0,2850		0,2838	
Tijd tot recidief [c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard-ratio	0,79		0,74	
2-zijdig 95% CI	0,70 tot 0,90		0,64 tot 0,87	
p-waarde	0,0005		0,0002	
Tijd tot recidief op afstand [d]	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard-ratio	0,86		0,84	
2-zijdig 95% CI	0,74 tot 0,99		0,70 tot 1,00	
p-waarde	0,0427		0,0559	
Primaire controlaterale borstkanker	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds-ratio	0,59		0,47	
2-zijdig 95% CI	0,39 tot 0,89		0,30 tot 0,76	
p-waarde	0,0131		0,0018	
Algehele overleving [e]	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard-ratio	0,97		0,97	
2-zijdig 95% CI	0,85 tot 1,12		0,83 tot 1,14	
p-waarde	0,7142		0,7339	

[a] Ziektevrije overleving omvat alle recidieven en is gedefinieerd als het eerste optreden van locoregionale recidieven, nieuwe contralaterale borstkanker, recidieven op afstand of overlijden (ongeacht de oorzaak).

[b] Ziektevrije overleving op afstand is gedefinieerd als het eerste optreden van een recidief op afstand of overlijden (ongeacht de oorzaak).

[c] Tijd tot recidief is gedefinieerd als het eerste optreden van locoregionale recidieven, nieuwe contralaterale borstkanker, recidief op afstand of overlijden aan borstkanker.

[d] Tijd tot recidief op afstand wordt gedefinieerd als het eerste optreden van recidieven op afstand of overlijden aan borstkanker.

[e] Aantal (%) overleden patiënten.

De combinatie van anastrozol en tamoxifen liet geen voordeel zien in vergelijking met tamoxifen alleen, zowel bij de totale populatie als bij de hormoonreceptorpositieve populatie. In de studie werd deze behandelgroep daarom stopgezet.

Uit een geactualiseerde follow-up met een mediane duur van 10 jaar, bleek de langetermijnvergelijking van de behandelingseffecten van anastrozol in relatie tot tamoxifen consistent met eerdere analyses.

Adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve patiënten met invasieve borstkanker in een vroeg stadium, die behandeld worden met adjuvant tamoxifen

In een fase III studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8), uitgevoerd in 2.579 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker in een vroeg stadium die eerder chirurgisch zijn behandeld met of zonder radiotherapie en die geen chemotherapie hebben ondergaan (zie hieronder) en twee jaar werden behandeld met adjuvant tamoxifen, hadden patiënten die waren overgezet op anastrozol een statistisch betere ziektevrije overleving dan patiënten die tamoxifen bleven gebruiken, na een mediane opvolging van 24 maanden.

Tabel 4 ABCSG 8 studie-eindpunt en samenvatting van de resultaten

Eindpunten werkzaamheid	**Aantal gevallen (frequentie)**	
	Anastrozol (N=1.297)	**Tamoxifen (N=1.282)**
Ziektevrije overleving	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard-ratio	0,67	
2-zijdig 95% CI	0,49 tot 0,92	
p-waarde	0,014	
Tijd tot een recidief	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard-ratio	0,53	
2-zijdig 95% CI	0,35 tot 0,79	
p-waarde	0,002	
Tijd tot recidief op afstand	22 (1,7)	41(3,2)
Hazard-ratio	0,52	
2-zijdig 95% CI	0,31 tot 0,88	
p-waarde	0,015	
Nieuwe contralaterale borstkanker	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds-ratio	0,46	
2-zijdig 95% CI	0,19 tot 1,13	
p-waarde	0,090	
Algehele overleving*	43(3,3)	45 (3,5)
Hazard-ratio	0,96	
2-zijdig 95% CI	0,63 tot 1,46	
p-waarde	0,840	

Deze resultaten werden ondersteund door twee bijkomende vergelijkbare onderzoeken (GABG/ARNO 95 en ITA), waarvan in één onderzoek de patiënten chirurgisch waren behandeld en chemotherapie hadden ontvangen, als ook een gecombineerde analyse van ABCSG 8 en GABG/ARNO 95

Het veiligheidsprofiel van anastrozol in deze 3 studies was consistent met het bekende veiligheidsprofiel zoals vastgesteld bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker in een vroeg stadium.

Botmineraaldichtheid (BMD)

In de fase-III/IV SABRE-studie (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), werden 234 postmenopauzale vrouwen, met hormoonreceptorpositieve borstkanker in een vroeg stadium die werden behandeld met 1 mg/dag anastrozol, ingedeeld naar laag-, matig- en hoog-risicogroepen op geleide van hun bestaande risico op fracturen door fragiele botten.
De primaire werkzaamheidsparameter was de analyse van de botmineraaldichtheid van de lumbale wervels m.b.v. DEXA-scans. Alle patiënten werden met vitamine D en calcium behandeld. Patiënten in de laag-risicogroep kregen alleen anastrozol (N=42), patiënten in de matig-risicogroep werden gerandomiseerd naar anastrozol met eenmaal per week 35 mg risedronaat (N=77) of anastrozol met placebo (N=77) en patiënten in de hoogrisicogroep kregen anastrozol met eenmaal 35 mg risedronaat per week (N=38). Het primaire eindpunt was de verandering in de botmineraaldichtheid van de lumbale wervels ten opzichte van de uitgangswaarde na 12 maanden.

De voornaamste analyse na 12 maanden toonde aan dat patiënten, die reeds behoren tot de matig- tot hoogrisicogroep met betrekking tot fracturen door fragiele botten, geen afname hadden van hun botdichtheid (zoals bepaald met botmineraaldichtheidsmeting van de lumbale wervel met DEXA-scans) wanneer zij 1 mg/dag anastrozol gebruiken in combinatie met risedronaat (eenmaal 35 gram per week).Bovendien werd er een niet statistisch significante verlaging in de BMD waargenomen in de laag-risicogroep die behandeld werd met alleen anastrozol (1 mg/dag). Deze bevindingen kwamen overeen met de tweede werkzaamheidsvariabele die verandering in de totale BMD van het heupgewricht vergeleek tussen de uitgangswaarde en na 12 maanden.

Deze studie levert het bewijs dat het gebruik van bisfosfonaten kan worden overwogen bij het onder controle houden van mogelijk verlies aan botmineralen bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium die met anastrozol zullen worden behandeld.

Pediatrische patiënten
Anastrozol is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten. 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 effecten op lange termijn van de behandeling met anastrozol bij kinderen en adolescenten (zie ook rubriek 5.3).

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, die 12 tot 36 maanden zijn behandeld met anastrozol 1 mg/dag of placebo in combinatie met groeihormoon, beoordeeld. Slechts 14 patiënten die anastrozol kregen hebben de 36 maanden voltooid.
Er werd geen statistisch significant verschil vastgesteld ten opzichte van placebo voor de groeigerelateerde parameters van de verwachte volwassen lengte, groei, lengte SDS (standaard deviatie score) en groeisnelheid. Uiteindelijke 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-groep vergeleken met placebo.

Testotoxicose
Een open-label, niet-vergelijkend, multicenter onderzoek beoordeelde 14 mannelijke patiënten (2-9 jaar oud) met familiaire tot mannen beperkte vroegtijdige puberteit, ook bekend als testotoxicose, die behandeld waren met een combinatie van anastrozol 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.

Gynaecomastie studies
Studie 0006 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie met 82 jongens in de puberteit (van 11 t/m 18 jaar) met gynaecomastie (die al tenminste 12 maanden bestond). Deze jongens werden maximaal 6 maanden met 1 mg/dag anastrozol of met een dagelijkse placebo behandeld.
Er werd geen significant verschil waargenomen tussen de anastrozol 1 mg groep en de placebo groep, in het aantal patiënten dat na 6 maanden behandeling een afname had van 50% of meer in totaal borstvolume.

Studie 0001 was een open-label, multiple-dose, farmacokinetisch onderzoek naar 1 mg anastrozol per dag bij 36 jongens in de puberteit met gynaecomastie (die korter dan 12 maanden bestond). Secundaire doelen van de studie waren het evalueren van het patiëntendeel met een afname van het berekende volume van gynaecomastie van beide borsten met tenminste 50% t.o.v. de uitgangswaarde tussen dag 1 en na 6 maanden studiebehandeling, verdraagbaarheid door de patiënt en veiligheid. Na 6 maanden werd een vermindering van 50% of meer van het totale borstvolume gezien bij 56% (20/36) van de jongens.

Studie bij Syndroom van McCune-Albright

Studie 0046 was een internationaal, multicenter, open-label, verkennend onderzoek met anastrozol bij 28 meisjes (2 tot ≤ 10 jaar oud) met het Syndroom van McCune-Albright (MAS). Het primaire doel was de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van 1 mg anastrozol per dag bij MAS patiënten. De werkzaamheid van de studiebehandeling was gebaseerd op het patiëntendeel dat voldeed aan de vastgestelde criteria met betrekking tot vaginale bloedingen, botleeftijd en groeisnelheid.

Er is geen statistisch significante wijziging waargenomen in de frequentie van dagen met vaginaal bloedverlies tijdens de behandeling. Er waren geen klinisch significante verschillen in Tanner stadia, gemiddeld ovariumvolume of gemiddeld baarmoedervolume. Geen statistisch significante wijziging is waargenomen in de snelheid waarmee de botleeftijd toenam tijdens de behandeling, vergeleken met de uitgangssnelheid.
De groeisnelheid (cm/jaar) was significant verminderd ($p<0,05$) tijdens de voorbehandeling tot maand 0 tot maand 12 en tijdens de voorbehandeling tot de tweede 6 maanden (maand 7 tot maand 12).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Anastrozol wordt snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden gewoonlijk bereikt binnen twee uur na toediening (bij nuchtere toestand). Inname van voedsel reduceert de absorptiesnelheid, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie. De lichte verandering in de snelheid van absorptie leidt waarschijnlijk niet tot een klinisch relevant effect op de 'steady-state' plasmaconcentraties bij een eenmaal daagse dosering van anastrozol tabletten. Ongeveer 90 tot 95% van de 'steady-state' plasmaconcentratie van anastrozol wordt bereikt na 7 dagelijkse doses, en de accumulatie is 3- tot 4-voudig. Er zijn geen aanwijzingen voor tijd- of dosisafhankelijkheid van farmacokinetische parameters van anastrozol.

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

Distributie

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

Eliminatie

Anastrozol wordt langzaam geëlimineerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 40 tot 50 uur. Anastrozol wordt uitgebreid gemetaboliseerd 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, de belangrijkste metaboliet in plasma, remt aromatase niet.

Gestoorde nier- of leverfunctie

Na orale toediening was de schijnbare klaring (Cl/F) van anastrozol ongeveer 30% lager bij vrijwilligers met stabiele levercirrose dan in een vergeleken controlegroep (Studie 1033 IL/0014). De anastrozol plasmaconcentraties bij de vrijwilligers met levercirrose waren echter binnen het bereik van de concentraties waargenomen bij normale proefpersonen in andere studies. Anastrozol plasmaconcentraties waargenomen tijdens langetermijnstudies naar de werkzaamheid bij patiënten met leverinsufficiëntie waren binnen het bereik van Anastrozol plasmaconcentraties waargenomen bij patiënten zonder leverfunctiestoornis.

Na orale toediening was de schijnbare klaring (Cl/F) van anastrozol niet veranderd bij vrijwilligers met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) in studie 1033 IL/0018, overeenkomend met het feit dat anastrozol voornamelijk wordt geëlimineerd door metabolisme. Anastrozol plasmaconcentraties waargenomen tijdens langetermijnstudies naar de werkzaamheid bij patiënten met een nierinsufficiëntie waren binnen het bereik van plasma anastrozol concentraties waargenomen bij patiënten zonder nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie dient de toediening van anastrozol met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij jongens met puberale gynaecomastie (10-17 jaar), werd anastrozol snel geabsorbeerd, ruim verdeeld over het lichaam en langzaam geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 2 dagen. De klaring van anastrozol was lager bij meisjes (3-10 jaar) dan bij de oudere jongens en de blootstelling was hoger. Anastrozol werd ruim over het lichaam verdeeld in meisjes en langzaam geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit binnen de geïndiceerde populatie.

Acute toxiciteit

Tijdens dierstudies werd toxiciteit alleen vastgesteld bij hoge doses. Uit studies naar acute toxiciteit uitgevoerd bij knaagdieren bleek dat de mediane letale dosis bij orale toediening van anastrozol hoger was dan 100 mg/kg/dag en hoger dan 50 mg/kg/dag bij intraperitoneaal gebruik. Bij een studie met honden naar orale acute toxiciteit, bleek de mediane letale dosis hoger dan 45 mg/kg/dag.

Chronische toxiciteit

Tijdens dierstudies werden bijwerkingen alleen vastgesteld bij hoge doses. Voor studies naar toxiciteit bij meerdere dosissen werden ratten en honden gebruikt. Met de toxiciteitstudies werden geen spiegels vastgesteld waarbij geen effect zichtbaar was, maar die effecten die werden waargenomen bij lage dosissen (1 mg/kg/dag) en gemiddelde dosissen (hond 3 mg/kg/dag, rat 5 mg/kg/dag) waren gerelateerd aan of de farmacologische of enzym inducerende eigenschappen van anastrozol en werden niet vergezeld door significante toxische of degeneratieve veranderingen.

Mutageniteit

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

Reproductiviteitstoxicologie

In een vruchtbaarheidstudie werd aan spenende mannetjesratten 50 of 400 mg/ml anastrozol oraal toegediend via het drinkwater gedurende 10 weken. De gemeten gemiddelde plasmaconcentraties waren respectievelijk 44,4 (± 14,7) ng/ml en 165 (± 90) ng/ml. Paringsindexen werden negatief beïnvloed in beide groepen, terwijl een reductie in vruchtbaarheid alleen duidelijk was bij de 400 mg/l dosering. De reductie was voorbijgaand aangezien alle parameters op het gebied van paring en vruchtbaarheid gelijk waren aan die van de controlegroep na een behandelingsvrije herstelperiode van 9 weken.

Orale toediening van anastrozol aan vrouwtjesratten resulteerde in een hoge incidentie van onvruchtbaarheid bij 1mg/kg/dag en verhoogde het pre-implantatie verlies bij 0,02 mg/kg/dag. Deze effecten traden op bij klinisch relevante dosissen. Een effect in de mens kan niet worden uitgesloten. Deze effecten waren gerelateerd aan de farmacologie van het bestanddeel en werden volledig teruggedraaid na een periode van 5 weken waarin anastrozol niet werd toegediend.

Orale toediening van anastrozol aan zwangere ratten en konijnen had geen teratogeen effect bij doses oplopend tot respectievelijk 1,0 en 0,2 mg/kg/dag. De waargenomen effecten (vergroting van de placenta bij ratten en het mislukken van de zwangerschap bij konijnen) waren gerelateerd aan de farmacologie van het werkzame bestanddeel.

De overleving binnen nesten van ratten die 0,02 mg/kg/dag en meer anastrozol toegediend kregen (van dag 17 van de zwangerschap tot dag 22 na de zwangerschap) werd in gevaar gebracht. Deze effecten waren

gerelateerd aan de farmacologische effecten van het werkzame bestanddeel op baring. Er waren geen bijwerkingen op het gedrag of voortplantingsprestaties van de eerste generatie nakomelingen die te wijten waren aan de behandeling van de moeder met anastrozol.

Carcinogeniteit

In een twee jaar durende oncogeniteitsstudie bij ratten werd een toename in de incidentie van hepatische neoplasmata en uteriene stromale poliepen bij vrouwtjes en van thyroïde adenomen in mannetjes alleen gezien bij een hoge dosering (25 mg/kg/dag). Deze veranderingen traden op bij een dosis die gelijk staat aan een 100-voud hogere blootstelling dan optreedt bij humane therapeutische dosissen, deze veranderingen worden als klinisch niet relevant beschouwd met betrekking tot de behandeling van patiënten met anastrozol.

In een twee jaar durende oncogeniteitstudie bij muizen werd een inductie van goedaardige ovariumtumoren en een afwijking in de incidentie van lymforeticulaire neoplasmata waargenomen (minder histiocytische sarcomen in vrouwtjes en meer sterfgevallen door lymfomen). Deze veranderingen worden beschouwd als muisspecifieke effecten van aromatase remming en zijn niet klinisch relevant voor de behandeling van patiënten met anastrozol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Lactosemonohydraat, povidone K30 (E1201), natriumzetmeelglycolaat type A, magnesiumstearaat (E572).

Tabletomhulling:
Opadry wit (hypromellose 6CP (E464), titaandioxide (E171), macrogol 400)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale manier te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen van 28, 30, 60, 84 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

RVG 105752

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2010
Datum van laatste verlenging: 27 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 03 juli 2025