

### **1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Anastrozol Accord 1 mg, filmomhulde tabletten

#### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Lactosemonohydraat (95,250 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe filmtabletten met de opdruk 'AHI' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

#### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

##### **4.1 Therapeutische indicaties**

Anastrozol Accord is geïndiceerd voor de:

- Behandeling van hormoonreceptorpositieve gevorderde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. De effectiviteit is niet aangetoond bij patiënten met oestrogenreceptornegatieve tumoren tenzij ze een eerdere positieve klinische respons hebben gehad op tamoxifen.
- De adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen.
- De adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve, invasieve borstkanker in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen die al 2 tot 3 jaar adjuvante behandeling hebben gehad met tamoxifen.

##### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

###### Dosering

De aanbevolen dosering van anastrozol 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 patiëntengroepen

#### *Pediatrische patiënten*

Anastrozoltabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### *Verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een licht tot matig verminderde 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).

#### *Verminderde leverfunctie:*

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

#### Wijze van toediening

Anastrozol Accord moet oraal worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Anastrozol is gecontraïndiceerd bij:

- vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor anastrozol of voor één van de hulpstoffen zoals vermeld in rubriek 6.1.

### **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  $\geq$  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, aangezien de veiligheid en effectiviteit niet zijn vastgesteld in 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 oestradiol spiegels verlaagt, dient anastrozol niet te worden gebruikt bij meisjes met groeihormoondeficiëntie als aanvulling op de groeihormoonbehandeling. Lange termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten zijn niet beschikbaar.

#### Overgevoeligheid voor lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen deze medicatie niet te gebruiken.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

### **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 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 door 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 somnolentie zijn echter gemeld bij gebruik van anastrozol. Voorzichtigheid is geboden bij het rijden of het bedienen van machines als dergelijke symptomen aanhouden.

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende tabel beschrijft bijwerkingen afkomstig van klinisch onderzoek, post-marketing studies of spontane meldingen. Tenzij anders vermeld zijn de volgende frequentiegroepen berekend aan de hand van het aantal bijwerkingen dat werd gemeld tijdens een groot fase III-onderzoek onder 9366 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 ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  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**

<b>Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklassen en frequentie</b>		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie Hypercholesterolemie
	Soms	Hypercalciëmie (met of zonder verhoging van de parathyroïd hormoonspiegel)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid, Carpaal tunnelsyndroom*, zintuigelijke stoornissen (waaronder paresthesie, verlies van smaak en veranderde smaak)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie

Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree Braken
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Stijging van de alkalische fosfatasen, alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase
	Soms	Stijging van gamma-GT en bilirubine, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Dunner worden van het haar (alopecia) Allergische reactie
	Soms	Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme Anafylactoïde reactie Cutane vasculitis (inclusief meldingen van purpura van Schönlein-Henoch)**
	Zeer zelden	Stevens-Johnson syndroom Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie/gewrichtsstijfheid Artritis Osteoporose
	Vaak	Botpijn, spierpijn
	Soms	Trigger finger
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vaginale droogheid Vaginale bloeding ***
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 'Zelden' worden geplaatst ( $\geq 1/10.000$  tot  $1/1000$ ).

\*\*\* Vaginale bloeding werd vaak gerapporteerd, vooral bij patiënten met een gevorderde borstkanker tijdens de eerste weken na overschakeling van een bestaande hormonale behandeling op een behandeling met anastrozol. Als de bloeding aanhoudt, moet verdere evaluatie worden overwogen.

Aangezien anastrozol de circulerende oestrogeenspiegels verlaagt, kan het de botmineraaldichtheid verlagen, waardoor sommige patiënten een hoger risico lopen op een fractuur (zie rubriek 4.4).

De onderstaande tabel toont de frequentie van vooraf gespecificeerde bijwerkingen in de ATAC-studie na een mediane follow-up van 68 maanden, ongeacht het causale verband, die werden

gerapporteerd bij patiënten die de studiemedicatie kregen en tot 14 dagen na stopzetting van de studiebehandeling.

**Tabel 2 ATAC studie vooraf gespecificeerde bijwerkingen**

Bijwerkingen	Anastrozol (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%)
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/Collesfracturen	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%)
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%)
Vaginale afscheiding	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Veneuze trombo-embolie	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Diep-veneuze trombo-embolische aandoeningen met inbegrip van longembolie	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischemische cerebrovasculaire evenementen	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriumkanker	4 (0,2%)	13 (0,6%)

De incidentie van fracturen na een mediane follow-up van 68 maanden bedroeg 22 per 1000 patiëntjaren in de anastrozolgroep en 15 per 1000 patiëntjaren in de tamoxifengroep. 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 patiënten die met anastrozol werden behandeld in de ATAC-studie, een beschermend effect van tamoxifen, een specifiek effect van anastrozol of beide weerspiegelen.

#### 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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb  
Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte klinische ervaring met accidentele overdoses. In experimenteel onderzoek bij dieren vertoonde anastrozol een geringe acute toxiciteit. Er werden klinische studies uitgevoerd met verschillende doseringen van anastrozol, gaande tot een eenmalige dosis van 60 mg bij gezonde mannelijke vrijwilligers en tot 10 mg per dag bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker. Die doseringen werden goed verdragen. Er werd niet bepaald welke eenmalige dosis van anastrozol resulteerde in levensbedreigende symptomen. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering en behandeling dient symptomatisch te zijn.

Bij de behandeling van overdosering moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van inname met meerdere geneesmiddelen. Als de patiënt alert is, kan braken worden opgewekt. Dialyse kan nuttig zijn omdat anastrozol zich niet sterk aan eiwitten bindt. Algemene ondersteunende maatregelen, inclusief frequente controles van de vitale functies en zorgvuldige observatie van de patiënt, zijn geïndiceerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: enzymremmers

ATC-code: L02B G03

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Anastrozol is een krachtige, zeer selectieve niet-steroïdale aromataseremmer. Bij postmenopauzale vrouwen wordt oestradiol vooral geproduceerd door conversie van androsteendion tot oestron door het aromatase-enzymcomplex in perifere weefsels. Oestron wordt dan omgezet in oestradiol. Het is aangetoond dat een verlaging van de circulerende oestradiolspiegels een gunstig effect heeft bij vrouwen met borstkanker. Bij postmenopauzale vrouwen onderdrukte anastrozol in een dosering van 1 mg per dag de oestradiolspiegel met meer dan 80% bij gebruik van een zeer gevoelige testmethode.

Anastrozol heeft geen progestagene, androgene of oestrogene werking.

Dagdoses van anastrozol tot 10 mg hadden geen effect op de cortisol- of aldosteronsecretie gemeten voor of na een standaard-ACTH (Adrenocorticotrophic hormone) test. Daarom zijn geen corticosteroïden-supplementen 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 uitgevoerd bij 9366 postmenopauzale vrouwen met een operabele borstkanker die gedurende 5 jaar werden behandeld (zie hieronder), was de ziektevrije overleving statistisch significant beter met anastrozol dan met tamoxifen. 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**

Eindpunten voor werkzaamheid	Aantal evenementen (frequentie)			
	ITT-populatie (Intention To Treat)		Hormoonreceptorpositieve tumorstatus	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
<b>Ziektevrije overleving<sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard ratio	0,87		0,83	
2-zijdig 95% BI	0,78 tot 0,97		0,73 tot 0,94	
p-waarde	0,0127		0,0049	
<b>Metastasevrije overleving<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard ratio	0,94		0,93	
2-zijdig 95% BI	0,83 tot 1,06		0,80 tot 1,07	
p-waarde	0,2850		0,2838	
<b>Tijd tot recidief<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard ratio	0,79		0,74	
2-zijdig 95% BI	0,70 tot 0,90		0,64 tot 0,87	
p-waarde	0,0005		0,0002	
<b>Tijd tot recidief op afstand<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard ratio	0,86		0,84	

2-zijdig 95% BI	0,74 tot 0,99		0,70 tot 1,00	
p-waarde	0,0427		0,0559	
<b>Primaire contralaterale borstkanker</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
2-zijdig 95% BI	0,39 tot 0,89		0,30 tot 0,76	
p-waarde	0,0131		0,0018	
<b>Totale overleving<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard ratio	0,97		0,97	
2-zijdig 95% BI	0,85 tot 1,12		0,83 tot 1,14	
p-waarde	0,7142		0,7339	

- <sup>a</sup> Ziektevrije overleving omvat alle recidieven en wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van een lokaal recidief, eerste optreden van contralaterale borstkanker, metastasen op afstand of overlijden (onafhankelijk van de reden).
- <sup>b</sup> Metastasevrije overleving wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van metastasen op afstand of overlijden (onafhankelijk van de reden).
- <sup>c</sup> Tijd tot recidief wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van lokaal recidief, eerste optreden van contralaterale borstkanker, metastasen op afstand of overlijden als gevolg van borstkanker.
- <sup>d</sup> Tijd tot recidief van metastasen op afstand wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van metastasen op afstand of overlijden als gevolg van borstkanker.
- <sup>e</sup> Aantal (%) patiënten die overleden zijn.

De combinatie van anastrozol en tamoxifen liet geen voordeel zien in de werkzaamheid 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 invasieve borstkanker in een vroeg stadium bij hormoonreceptorpositieve patiënten die een adjuvante behandeling krijgen met tamoxifen

In een fase III-studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSSG] 8) die werd uitgevoerd bij 2579 postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptorpositieve borstkanker in een vroeg stadium, die een operatie hadden ondergaan met of zonder radiotherapie en zonder chemotherapie (zie hieronder), had overschakeling op anastrozol na 2 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen een statistisch beter effect op de ziektevrije overleving dan verdere behandeling met tamoxifen na een mediane follow-up van 24 maanden.

**Tabel 4 ABCSSG 8 studie-eindpunt en samenvatting van de resultaten**

<b>Eindpunten voor werkzaamheid</b>	<b>Aantal evenementen (frequentie)</b>	
	<b>Anastrozol (N=1297)</b>	<b>Tamoxifen (N=1282)</b>
<b>Ziektevrije overleving</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard ratio	0,67	
2-zijdig 95% BI	0,49 tot 0,92	
p-waarde	0,014	
<b>Tijd tot enige vorm van recidief</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	

2-zijdig 95% BI	0,35 tot 0,79	
p-waarde	0,002	
<b>Tijd tot recidief op afstand</b>	22 (1,7)	41 (3.2)
Hazard ratio	0,52	
2-zijdig 95% BI	0,31 tot 0,88	
p-waarde	0,015	
<b>Nieuwe kanker in de contralaterale borst</b>	7 (0,5)	15 (1.2)
Odds ratio	0,46	
2-zijdig 95% BI	0,19 tot 1,13	
p-waarde	0,090	
<b>Totale overleving</b>	43 (3,3)	45 (3.5)
Hazard ratio	0,96	
2-zijdig 95% BI	0,63 tot 1,46	
p-waarde	0,840	

De bevindingen van twee andere, soortgelijke studies (GABG/ARNO 95 en ITA), waarvan er een werd uitgevoerd bij patiënten die chirurgie en chemotherapie hadden gekregen, en een gecombineerde analyse van de gegevens van de studies ABCSG 8 en GABG/ARNO 95, bevestigden die resultaten.

Het veiligheidsprofiel van anastrozol in die 3 studies was consistent met het bekende veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptorpositieve borstkanker in een vroeg stadium.

#### Botmineraaldichtheid (BMD)

In de fase III/IV SABRE studie (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) zijn 234 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve vroege borstkanker en geplande behandeling met 1 mg/dag anastrozol ingedeeld in laag, middel en hoog risicogroepen op basis van het bestaande risico voor een pathologische fractuur. De primaire parameter voor effectiviteit was de analyse van de botmassadichtheid van de lumbale ruggengraat met DEXA scanning. Alle patiënten werden behandeld met vitamine D en calcium. Patiënten in de laag risico groep kregen alleen anastrozol (n=42), die in de middel groep werden ingedeeld voor anastrozol plus 35 mg risedronaat eenmaal per week (n=77) of anastrozol plus placebo (n=77) en die in de hoog risico groep kregen anastrozol plus 35 mg risedronaat eenmaal per week (n=38). Het primaire eindpunt was de verandering van de botmassadichtheid van de lumbale ruggengraat na 12 maanden ten opzichte van de baseline.

De belangrijkste analyse na 12 maanden liet al zien dat patiënten met een middel tot hoog risico van pathologische fracturen geen afname van hun botmassadichtheid vertoonden (beoordeeld op basis van botmineraaldichtheid van de lumbale ruggengraat met DEXA scanning) bij behandeling met 1 mg/dag anastrozol in combinatie met 35 mg risedronaat eenmaal per week. Daarnaast werd een niet statistisch significante afname in BMD gezien bij de laag risico groep bij behandeling met alleen 1 mg/dag anastrozol. Deze bevindingen werden weerspiegeld in de tweede effectiviteitsvariabele, de verandering van BMD in de totale heup na 12 maanden ten opzichte van baseline.

Deze studie levert bewijs dat het gebruik van bifosfonaten kan worden overwogen voor de behandeling van mogelijk botmineraalverlies bij postmenopauzale vrouwen met vroege borstkanker waarbij behandeling met anastrozol is gepland.

#### Pediatrische populatie

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 langetermijn-effecten van anastrozolbehandeling bij kinderen en adolescenten (zie ook rubriek 5.3).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de plicht om de gegevens in te dienen van de resultaten van onderzoeken met anastrozol in één of verscheidene subgroepen van de pediatrische populatie in verband met kleine gestalte vanwege groeihormoondeficiëntie (GHD), testotoxicose, gynaecomastie en het McCune-Albright Syndroom (zie rubriek 4.2).

#### 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 anastrozol 1 mg/dag of placebo in combinatie met groeihormoon. 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. 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 t/m 9 jaar) met familiale 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 puberjongens (leeftijd 11 tot en met 18 jaar) met meer dan 12 maanden gynaecomastie die werden behandeld met 1 mg/dag anastrozol of dagelijks placebo gedurende maximaal 6 maanden. Er werd na 6 maanden geen significant verschil gevonden tussen de groep die met 1 mg anastrozol werd behandeld en de placebogroep in het aantal patiënten dat 50% of meer afname liet zien van het totale borstvolume.

Studie 0001 was een open-label, farmacokinetische studie met meervoudige doses 1 mg/dag anastrozol bij 36 puberjongens met minder dan 12 maanden gynaecomastie. De secundaire doelen waren om het aantal patiënten te beoordelen dat tussen dag 1 en 6 maanden een afname van meer dan 50% liet zien in het berekend volume van beide borsten ten opzicht van baseline, en de verdraagzaamheid en veiligheid. Na 6 maanden werd een vermindering van 50% of meer van het totale borstvolume gezien bij 56% (20/36) van de jongens.

#### *McCune-Albright Syndroom studie*

Studie 0046 was een internationale, multicenter, open-label onderzoeksstudie met anastrozol bij 28 meisjes (leeftijd 2 tot ≤ 10 jaar) met het McCune-Albright Syndroom (MAS). Het primaire doel was om de veiligheid en effectiviteit van 1 mg/dag anastrozol bij patiënten met MAS vast te

stellen. De effectiviteit van de behandeling in de studie is gebaseerd op het aantal patiënten dat aan gedefinieerde criteria met betrekking tot vaginale bloeding, botleeftijd en groeisnelheid voldeed.

Er werd geen statistisch significante verandering van de frequentie van de dagen met vaginale bloeding door de behandeling waargenomen. Er waren geen klinisch significante veranderingen van de Tannerstadia, gemiddeld volume van de ovaria of gemiddeld volume van de uterus. Er werd geen statistisch significante verandering waargenomen in de snelheid van de toename van de botleeftijd door de behandeling ten opzichte van de snelheid bij baseline. De groeisnelheid (in cm/jaar) was significant verlaagd ( $p < 0,05$ ) van voor de behandeling tot een behandeling tussen de 0 en 12 maanden, en van voor de behandeling tot de tweede 6 maanden (maand 7 tot maand 12).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Anastrozol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentraties worden typisch bereikt binnen twee uur na toediening (in nuchtere omstandigheden). Inname van voedsel reduceert de absorptiesnelheid, maar heeft geen invloed op de mate van absorptie. 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 anastrozol.

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 van tijd- of dosisafhankelijkheid van de farmacokinetische parameters van anastrozol.

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

### Distributie

Anastrozol bindt zich slechts voor 40% aan plasmaproteïnen.

### Eliminatie

Anastrozol wordt langzaam geëlimineerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 40 tot 50 uur. Anastrozol wordt sterk gemetaboliseerd bij postmenopauzale vrouwen, waarbij slechts 10% van de dosis in onveranderde vorm in de urine wordt uitgescheiden binnen 72 uur na toediening. Anastrozol wordt gemetaboliseerd door N-dealkylering, hydroxylering en conjugatie met glucuronzuur. De metabolieten worden overwegend uitgescheiden in de urine. Triazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma, remt het aromatase niet.

### Gestoorte 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. In studies naar de acute toxiciteit bij knaagdieren was de mediane letale dosering van anastrozol hoger dan 100 mg/kg/dag per os en hoger dan 50 mg/kg/dag intraperitoneaal. In een studie van de orale acute toxiciteit bij honden was de mediane letale dosering hoger dan 45 mg/kg/dag.

#### **Chronische toxiciteit**

Tijdens dierstudies werden bijwerkingen alleen vastgesteld bij hoge doses. Er werden studies naar de toxiciteit van multipale doses uitgevoerd bij ratten en honden. Er werden geen spiegels zonder effect met anastrozol waargenomen in de toxiciteitsstudies, maar de effecten die werden waargenomen met de lagere doseringen (1 mg/kg/dag) en de middelmatige doseringen (honden 3 mg/kg/dag; ratten 5 mg/kg/dag), waren gerelateerd aan de farmacologische of enzyminducerende eigenschappen van anastrozol en gingen niet gepaard met significante toxische of degeneratieve veranderingen.

#### **Mutageniteit**

In studies van de genotoxiciteit van anastrozol werd aangetoond dat het niet mutageen of clastogeen is.

#### **Reproductietoxiciteit**

In een vruchtbaarheidsonderzoek kregen pas gespeende mannetjesratten 10 weken lang orale doses van 50 of 400 mg/l anastrozol via hun drinkwater. De gemeten gemiddelde plasmaconcentraties waren respectievelijk 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml en 165 ( $\pm$  90) ng/ml. De paringsindices waren in beide doseringsgroepen negatief beïnvloed, terwijl er alleen met de 400mg/l dosering sprake was van verminderde vruchtbaarheid. De vermindering was van voorbijgaande aard, omdat alle parings- en vruchtbaarheidsparameters gelijk waren aan de waarden van de controlegroep na een herstelperiode van 9 weken zonder behandeling.

Orale toediening van anastrozol aan wijfjesratten veroorzaakte een hoge incidentie van onvruchtbaarheid bij toediening van 1 mg/kg/dag en een hoger verlies voor implantatie bij toediening van 0,02 mg/kg/dag. Die effecten zijn opgetreden bij klinisch relevante doses. Een effect bij de mens kan niet worden uitgesloten. Die effecten waren gerelateerd aan de farmacologie van de verbinding en verdwenen volledig na stopzetting van het product gedurende 5 weken.

Orale toediening van anastrozol aan drachtige ratten en konijnen veroorzaakte geen teratogene effecten bij toediening van doses tot respectievelijk 1,0 en 0,2 mg/kg/dag. De effecten die

werden gezien (vergroting van de placenta bij ratten en falen van de dracht bij konijnen), waren gerelateerd aan de farmacologie van het product.

De overleving van de jongen van ratten die anastrozol 0,02 mg/kg/dag en meer hadden gekregen (van dag 17 van de dracht tot dag 22 postpartum) was minder goed. Die effecten waren gerelateerd aan de farmacologische effecten van het product op de worp. Er waren geen bijwerkingen op het gedrag of de voortplanting bij de jongen van de eerste generatie die konden worden toegeschreven aan de behandeling van de moeder met anastrozol.

### **Carcinogeniteit**

In een oncogeniciteitsstudie van twee jaar bij ratten werd een hogere incidentie waargenomen van levertumoren en stromale baarmoederpoliepen bij de wijfjesdieren en van schildklieradenomen bij de mannetjesdieren, maar enkel na toediening van de hoge dosering (25 mg/kg/dag). Die veranderingen deden zich voor bij toediening van een dosering die 100 maal hoger is dan de blootstelling bij gebruik van humane therapeutische doseringen, en worden niet klinisch relevant geacht bij de behandeling van patiënten met anastrozol.

In een oncogeniciteitsstudie van twee jaar bij muizen werden goedaardige ovariumtumoren en een verandering van de incidentie van lymforeticulaire tumoren (minder histiocyttaire sarcomen bij de wijfjes en hogere sterfte aan lymfomen) waargenomen. Die veranderingen worden beschouwd als muisspecifieke effecten van remming van het aromatase en worden niet klinisch relevant geacht voor de behandeling van patiënten met anastrozol.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Kern van de tablet:**

Lactosemonohydraat  
Povidon K30  
Natriumzetmeelglycollaat (type A)  
Magnesiumstearaat

#### **Filmcoating:**

Hypromellose E -5  
Macrogol 300  
Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen

Anastrozol tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen à 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 of 300 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederland

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

RVG 106400

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2010

Datum van hernieuwing van de vergunning: 11 september 2013

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 15 juni 2021.