

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anastrozol AmaroX 1 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 79,50 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk '1' op de ene kant en 'H' op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anastrozol AmaroX is geïndiceerd voor de:

- Behandeling van hormoonreceptorpositieve gevorderde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen
- Adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen.
- Adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve 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 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

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

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient de toediening van anastrozol met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een milde leveraandoening. Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie wordt voorzichtigheid geadviseerd (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Anastrozol AmaroX moet oraal worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Anastrozol is gecontraïndiceerd bij:

- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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 oestrogenbevattende 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 daarop dienen, aan het begin van de behandeling en met regelmatige tussenpozen daarna, hun botmineraaldichtheid te laten onderzoeken. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient indien nodig gestart te worden en dient zorgvuldig gemonitord 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).

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Er is geen studie gedaan naar het gebruik van anastrozol bij borstkankerpatiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De blootstelling aan anastrozol is niet verhoogd bij personen met ernstige nierinsufficiëntie (GRF < 30 ml/min, zie rubriek 5.2); bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient 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 werkzaamheid 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 oestradiolspiegels verlaagt, dient anastrozol 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

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose intolerantie, personen met Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Anastrozol remt de CYP's 1A2, 2C8/9 en 3A4 in vitro. Klinische studie 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 een evaluatie van de gegevens over de veiligheid in klinische studies werden geen aanwijzingen van klinisch significante interacties waargenomen bij patiënten die werden behandeld met anastrozol samen met andere frequent voorgeschreven geneesmiddelen. Er zijn geen klinisch significante interacties met bisfosfonaten gevonden (zie rubriek 5.1).

De 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 over het gebruik van anastrozol bij zwangere vrouwen. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Anastrozol is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van anastrozol tijdens borstvoeding. Anastrozol is gecontraïndiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De effecten van anastrozol op humane vruchtbaarheid zijn niet onderzocht. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Anastrozol heeft geen of verwaarloosbare invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te gebruiken. 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 klinische studies, 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 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 bijwerkingen die hieronder zijn weergegeven, zijn gerangschikt op frequentie en systeem/orgaanklasse (S/OK). Frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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 S/OK en frequentie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie Hypercholesterolemie
	Soms	Hypercalciëmie (met of zonder verhoging van bijschildklierhormoon)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid Carpaal tunnelsyndroom* Zintuiglijke stoornissen (waaronder paresthesie, verlies van smaak en smaakverandering)
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	Uitslag
	Vaak	Dunner wordend haar (alopecia) Allergische reacties
	Soms	Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme Anafylactoïde reacties Cutane vasculitis (inclusief meldingen van purpura van Schönlein-Henoch)**
	Zeer zelden	Syndroom van Stevens-Johnson Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie/gewrichtsstijfheid Artritis Osteoporose
	Vaak	Botpijn Myalgie
	Soms	Springvinger
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vaginale droogte 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 ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$).

*** 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.

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=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Opvliegers	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Gewrichtspijn/-stijfheid	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Stemmingswisselingen	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%)
Wervelkolomfracturen	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%)
Aandoening van de coronaire arteriën	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 respectievelijk 22 per 1.000 patiëntjaren in de anastrozolgroep en 15 per 1.000 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte klinische ervaring met accidentele overdosering. In dierstudies 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.

Dagelijkse dosering van anastrozol tot 10 mg had geen effect op de cortisol- of aldosteronsecretie gemeten voor of na een standaard-ACTH- (adrenocorticotroop hormoon-) test. Daarom zijn geen corticosteroiden-supplementen nodig.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gevorderde borstkanker

Eerstelijnsbehandeling bij 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 1021 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 (BI) [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 van 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.

Tweedelijnsbehandeling bij 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 9.366 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. Bij de prospectief gedefinieerde hormoonreceptorpositieve patiënten werd een betere ziektevrije overleving waargenomen met anastrozol dan met tamoxifen.

Tabel 3 Samenvatting van de eindpunten van de ATAC-studie: analyse na 5 jaar behandeling

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)
Ziektevrije overleving^a	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	
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% BI	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% BI	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% BI	0,74 tot 0,99		0,70 tot 1,00	
p-waarde	0,0427		0,0559	
Primaire contralaterale borstkanker	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	
Totale overleving^e	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	

^a Ziektevrije overleving omvat alle recidieven en wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van een lokaal recidief, eerste optreden van contralaterale borstkanker, recidief op afstand of overlijden (onafhankelijk van de reden).

^b Ziektevrije overleving op afstand wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van recidief op afstand of overlijden (onafhankelijk van de reden).

^c Tijd tot recidief wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van lokaal recidief, eerste optreden van contralaterale borstkanker, recidief op afstand of overlijden als gevolg van borstkanker.

^d Tijd tot recidief op afstand wordt gedefinieerd als de tijd tot het eerste optreden van recidief op afstand of overlijden als gevolg van borstkanker.

^e 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 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) die werd uitgevoerd bij 2.579 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 ABCSG 8 studie: samenvatting van de eindpunten en de resultaten

Eindpunten voor werkzaamheid	Aantal evenementen (frequentie)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Ziektevrije overleving	65 (5,0)	93 (7,3)

Hazard ratio	0,67	
2-zijdig 95% BI	0,49 tot 0,92	
p-waarde	0,014	
Tijd tot recidief	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	
2-zijdig 95% BI	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% BI	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% BI	0,19 tot 1,13	
p-waarde	0,090	
Totale overleving	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 [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 hoogrisicogroepen 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 laagrisicogroep 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 pediatrie patiëntgroepen (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).

De European Medicines Agency heeft ontheffing verleend van de verplichting om de resultaten te overleggen van studies met anastrozol bij één of meerdere subgroepen van de pediatrie patiënten die klein van gestalte is vanwege groeihormoondeficiëntie (GHD), testotoxicose, gynaecomastie en het McCune-Albright syndroom (zie rubriek 4.2).

Klein van gestalte vanwege groeihormoondeficiëntie

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie 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-vergelijkende, multicenter studie beoordeelde 14 mannelijke patiënten (2-9 jaar oud) met familiale tot mannen beperkte vroegtijdige puberteit, ook bekend als testotoxicose, die behandeld werden 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 de studie 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 de studie.

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, farmacokinetische studie 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 internationale, multicenter, open-label, verkennende studie 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 van 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 de maximale plasmaconcentraties worden typisch bereikt binnen twee uur na toediening (in nuchtere omstandigheden). Voedsel verminderde de snelheid van absorptie licht, maar niet de mate van absorptie. De lichte verandering in de snelheid van absorptie zal waarschijnlijk niet resulteren in een klinisch significant effect op de steady-state plasmaconcentraties bij toediening van anastrozol eenmaal daags. Ongeveer 90% tot 95% van de 'steady-state' plasmaconcentratie van anastrozol wordt bereikt na 7 dagelijkse dosering, en de accumulatie is 3- tot 4-voudig. Er zijn geen aanwijzingen van tijd- of dosisafhankelijkheid van de farmacokinetische parameters van anastrozol.

De farmacokinetiek van anastrozol hangt niet af van de leeftijd bij postmenopauzale vrouwen.

Distributie

Anastrozol bindt zich slechts voor 40% aan plasmaeiwitten.

Eliminatie

Anastrozol wordt traag 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, hydroxylatie en glucuronidatie. De metabolieten worden overwegend uitgescheiden in de urine. Triazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma, remt het aromatase niet.

Nier- of leverinsufficiëntie

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. Anastrozolplasmaconcentraties waargenomen tijdens langetermijnstudies naar de werkzaamheid bij patiënten met leverinsufficiëntie waren binnen het bereik van anastrozolplasmaconcentraties waargenomen bij patiënten zonder leverinsufficiëntie.

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. Anastrozolplasmaconcentraties waargenomen tijdens langetermijnstudies naar de werkzaamheid bij patiënten met nierinsufficiëntie waren binnen het bereik van anastrozolplasmaconcentraties waargenomen bij patiënten zonder nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie dient de toediening van anastrozol met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubrieken 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 bij meisjes ruim over het lichaam verdeeld en langzaam geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar voor mensen, op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en 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 oraal 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 werd toxiciteit alleen vastgesteld bij hoge doses. Er werden studies naar de toxiciteit van meervoudige 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 naar de genotoxiciteit van anastrozol werd aangetoond dat het niet mutageen of clastogeen is.

Reproductietoxiciteit

In een vruchtbaarheidsstudie werd aan spenende mannetjesratten 50 of 400 mg/l anastrozol oraal toegediend via het drinkwater gedurende 10 weken. De gemeten gemiddelde plasmaconcentraties waren respectievelijk 44,4 (\pm 14,7) ng/ml en 165 (\pm 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 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 hepatische neoplasmata 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 neoplasmata (minder histiocytische sarcomen bij de wijfjes en hogere sterfte door 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

Natriumzetmeelglycollaat

Povidon

Magnesiumstearaat

Filmcoating:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400

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/Aluminiumfolie blisterverpakkingen in doosjes à 10, 20, 28, 30, 60, 84, 98, 100 en 300 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 111265

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 april 2013

Datum van laatste verlenging: 8 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 1 april 2021