

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anastrozol Synthon 1 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 93 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 tablet, met inscriptie “ANA” en “1” op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel 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 anastrozol voor volwassenen, waaronder ouderen, is eenmaal daags één tablet van 1 mg.

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

Speciale populaties

Pediatrische 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 Arimidex 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 moet oraal worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Anastrozol is gecontra-indiceerd bij:

- Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Anastrozol dient niet bij premenopauzale vrouwen te worden gebruikt. De menopauze dient biochemisch (luteïniserend hormoon [LH], follikelstimulerend hormoon [FSH], en/of oestradiolspiegels) te worden bepaald bij elke patiënt bij wie twijfel bestaat over de menopauzale status. Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van anastrozol in combinatie met LHRH-analogen ondersteunen.

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 oestrogenspiegels verlaagt, kan dit middel de botmineraaldichtheid verlagen, met een daaruit voortvloeiend mogelijk verhoogd risico van botbreuken (zie rubriek 4.8).

Vrouwen met osteoporose of die een verhoogd risico van osteoporose hebben, dienen hun botmineraaldichtheid officieel te laten beoordelen aan het begin van de behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient al naargelang nodig gestart te worden en dient zorgvuldig in de gaten te worden gehouden. Het gebruik van specifieke behandelingen, zoals bisfosfonaten, vermindert mogelijk verder botmineraalverlies bij postmenopauzale vrouwen dat is veroorzaakt door anastrozol, en het gebruik ervan zou kunnen worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Verminderde leverfunctie

Het gebruik van anastrozol is niet onderzocht bij borstkankerpatiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie. Blootstelling aan anastrozol kan verhoogd zijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2); toediening van anastrozol aan patiënten met een matig en zij met een ernstig verminderde leverfunctie dient met voorzichtigheid te geschieden (zie rubriek 4.2). De behandeling dient te zijn gebaseerd op een risico-batenafweging voor de individuele patiënt.

Verminderde nierfunctie

Het gebruik van anastrozol is niet onderzocht bij borstkankerpatiënten met een ernstig verminderde nierfunctie. Blootstelling aan anastrozol is niet verhoogd bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (GRF<30 ml/min, zie rubriek 5.2); toediening van anastrozol aan patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dient met voorzichtigheid te geschieden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Anastrozol is niet bestemd voor toepassing bij kinderen en adolescenten aangezien 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 oestradiolspiegels verlaagt, dient anastrozol niet te worden gebruikt bij meisjes met groeihormoondeficiëntie als aanvulling op de groeihormoonbehandeling. Lange-termijnveiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten zijn niet beschikbaar.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patienten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, complete Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 CYP1A2, CYP2C8/9 en CYP3A4 in vitro. Uit klinische onderzoeken met antipyrine en warfarine blijkt dat anastrozol in een dosis van 1 mg het metabolisme van antipyrine en dat van R- en S-warfarine niet significant remt, wat erop wijst dat gelijktijdige toediening van anastrozol en andere geneesmiddelen waarschijnlijk niet tot klinisch aanzienlijke, door CYP-enzymen gemedieerde geneesmiddelinteracties leidt.

De enzymen die het metabolisme van anastrozol mediëren zijn niet geïdentificeerd. 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 geneesmiddelen kregen (zie rubriek 5.1). Er zijn geen klinisch significante interacties gemeld met bifosfonaten.

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. In dierstudies met betrekking tot reproductie zijn schadelijke effecten gezien (zie rubriek 5.3). Anastrozol is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

De effecten van anastrozol op de vruchtbaarheid van mensen zijn niet onderzocht. Uit onderzoeken bij dieren blijkt dat dit middel reproductietoxische effecten heeft (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. Zwakte 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 frequentiegroepen berekend uit het aantal gerapporteerde bijwerkingen in een grote fase-III-studie die werd uitgevoerd bij 9.366 postmenopauzale vrouwen met operabel mammacarcinoom die gedurende vijf jaar een adjuvante behandeling kregen (het Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] onderzoek)..

De hieronder genoemde bijwerkingen zijn geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC). Frequentiegroepen zijn bepaald volgens 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 vaakst gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn, opvliegers, misselijkheid, huiduitslag, artralgie, gewrichtsstijfheid, artritis en asthenie.

Tabel 1. Bijwerkingen naar systeem/orgaanklasse en frequentie

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Voedings-en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie Hypercholesterolemie
	Soms	Hypercalciëmie (met of zonder verhoging van parathyroid hormoon)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid Carpaltunnelsyndroom * Gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie, smaakverlies en

		smaakverandering)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree Braken
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogde alkalische fosfatase, alanine-aminotransferase en aspartaat-aminotransferase
	Soms	Verhoogd gamma-GT en bilirubine Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Haaruitval (alopecia) Allergische reacties
	Soms	Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme Anafylactische reactie Cutane vasculitis (waaronder een aantal meldingen van purpura van Schönlein-Henoch)**
	Zeer zelden	Stevens-Johnson-syndroom Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel	Zeer vaak	Artralgie en gewrichtsstijfheid Artritis Osteoporose
	Vaak	Botpijn Spierpijn
	Soms	Trigger finger
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Droge vagina Vaginale bloedingen ***
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie

* Een groter aantal gevallen van carpaletunnelsyndroom is gemeld bij patiënten die tijdens klinische onderzoeken behandeld werden met anastrozol dan bij patiënten die behandeld werden met tamoxifen. De meeste van deze gevallen deed zich echter voor bij patiënten met aanwijsbare risicofactoren voor het krijgen van de aandoening.

** Aangezien cutane vasculitis en purpura van Schönlein-Henoch niet werden waargenomen bij ATAC, kan de frequentie categorie voor deze gevallen op grond

van de slechtste waarde van de puntschatting worden beschouwd als ‘zelden’ ($\geq 0,01\%$ en $< 0,1\%$).

*** Vaginale bloedingen werden vaak gerapporteerd, meestal bij patiënten met een vergevorderd mammacarcinoom gedurende de eerste paar weken na het overschakelen van de bestaande hormonale therapie naar de behandeling met anastrozol. Wanneer de bloedingen blijven, dient verder onderzoek overwogen te worden.

De tabel hieronder geeft de frequentie aan van vooraf gedefinieerde bijwerkingen in de ATAC-studie na een mediane follow-up van 68 maanden, onafhankelijk van causaliteit, gerapporteerd bij patiënten die proefmedicatie ontvingen tot 14 dagen na het stoppen van deze behandeling.

Tabel 2. ATAC-onderzoek 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%)
Botbreuken	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Botbreuken in de rug, heup of pols/Collesfractuur.	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Polsbreuk/Collesfractuur	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Breuken in de wervelkolom	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Heup fracturen	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataracten	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginale bloedingen	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ischemische cardiovasculaire aandoeningen	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Hartinfarct	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Kransslagaderaandoeningen	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Myocardiale ischaemia	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Fluor Vaginalis	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Diep veneuze trombo-embolische aandoeningen waaronder PE (pulmonale longembolie)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischemische cerebrovasculaire aandoeningen	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriumkanker	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Fractuurincidenties van respectievelijk 22 per 1.000 patientjaren en 15 per 1.000 patientjaren werden gezien in de anastrozol- en tamoxifengroepen, na een mediane

follow-up van 68 maanden. De waargenomen fractuurincidentie voor anastrozol komt overeen met die van postmenopauzale vrouwen in dezelfde leeftijdscategorie.

De incidentie van osteoporose was 10,5 % bij patiënten behandeld met anastrozol en 7,3% bij patiënten behandeld met tamoxifen.

Niet vastgesteld is of het aantal fracturen en de gevallen van osteoporose die werden waargenomen bij patiënten die met anastrozol werden behandeld in het ATAC-onderzoek een gevolg zijn van een beschermend effect van tamoxifen, een specifiek effect van anastrozol, of beide.

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).

4.9 Overdosering

Er bestaat beperkte klinische ervaring met gevallen van overdosering.

In dierstudies heeft anastrozol een lage acute toxiciteit aangetoond. Er is klinisch onderzoek uitgevoerd met verschillende doseringen van anastrozol, oplopend tot 60 mg bij eenmalige dosering bij gezonde mannelijke vrijwilligers en oplopend tot 10 mg/dag bij postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerd mammacarcinoom; deze doseringen werden goed verdragen. Een eenmalige dosering anastrozol die leidt tot levensbedreigende symptomen is niet vastgesteld. Er is geen specifiek antidotum bij overdosering en de behandeling moet symptomatisch zijn.

Bij de behandeling van een overdosering moet er rekening mee worden gehouden dat er mogelijk verscheidene geneesmiddelen zijn ingenomen. Braken kan opgewekt worden als de patiënt bij bewustzijn is. Dialyse is mogelijk zinvol, omdat anastrozol een lage eiwitbinding heeft. Algemene ondersteunende therapie, inclusief regelmatig controleren van de vitale functies van de patiënt, wordt geadviseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: enzymremmers,
ATC-code: L02B G03

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

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

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

Anastrozol heeft geen progestagene, androne of oestrogene activiteit.

Een dagelijkse dosering van anastrozol oplopend tot 10 mg heeft geen enkel effect op de cortisol- of aldosteron-uitscheiding, gemeten voor of na standaard ACTH-testen (ACTH = adrenocorticotrofisch hormoon). Om deze reden is het toedienen van cortisolsupplementen niet nodig.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gevorderde borstkanker

Behandeling in de eerste lijn therapie bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker

Twee dubbelblinde, gecontroleerde klinische studies van vergelijkbaar ontwerp (Studie 1033 IL / 0030 en Studie 1033 IL / 0027) werden uitgevoerd om de werkzaamheid van anastrozol in vergelijking tot tamoxifen als eerstelijns therapie voor hormoon-receptor-positieve, of hormoon-receptor-onbekende, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen te beoordelen. Een totaal van 1.021 patiënten werden gerandomiseerd om anastrozol 1 mg eenmaal daags, of tamoxifen 20 mg eenmaal daags, te ontvangen. De primaire eindpunten voor beide studies waren: tijd tot progressie van de tumor, objectieve tumor respons, 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 wat betreft 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 Arimidex 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.

Table 3. ATAC samenvatting eindpunten: 5-jaars behandeling eind analyse

Efficacy eindpunten	Aantal meldingen (frequentie)			
	Intention to treat populatie		Hormoon receptor positieve tumor status	
	anastrozol (n=3.125)	tamoxifen (n=3.116)	anastrozol (n=2.618)	tamoxifen (n=2.598)
Ziekte-vrije overleving^a	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Hazard ratio	0.87		0.83	
2-sided 95% CI	0.78 to 0.97		0.73 to 0.94	
p-value	0.0127		0.0049	
Ziekte-vrije overleving op afstand	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Hazard ratio	0.94		0.93	
2-sided 95% CI	0.83 to 1.06		0.80 to 1.07	
p-value	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-sided 95% CI	0.70 to 0.90		0.64 to 0.87	
p-value	0.0005		0.0002	
Tijd tot recidief van metastasen op afstand^d	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Hazard ratio	0.86		0.84	
2-sided 95% CI	0.74 to 0.99		0.70 to 1.00	
p-value	0.0427		0.0559	
Contralateraal mammacarcinoom	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)

Efficacy eindpunten	Aantal meldingen (frequentie)			
	Intention to treat populatie		Hormoon receptor positieve tumor status	
	anastrozol (n=3.125)	tamoxifen (n=3.116)	anastrozol (n=2.618)	tamoxifen (n=2.598)
Odds ratio	0.59		0.47	
2-sided 95% CI	0.39 to 0.89		0.30 to 0.76	
p-value	0.0131		0.0018	
Overall overleving	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Hazard ratio	0.97		0.97	
2-sided 95% CI	0.85 to 1.12		0.83 to 1.14	
p-value	0.7142		0.7339	

- ^a ziektevrrije overleving, omvat alle recidieven en is gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal-regionaal recidief, contralateraal nieuw mammacarcinoom, metastasen op afstand of sterfte (onafhankelijk van de reden).
- ^b ziekte vrjje overleving is gedefinieerd als het eerste optreden van metastasen op afstand of sterfte (onafhankelijk van de reden).
- ^c Tijd tot recidief is gedefinieerd als het eerste optreden van lokaal-regionaal recidief, contralateraal nieuw mammacarcinoom, metastasen op afstand of sterfte als gevolg van mammacarcinoom.
- ^d Tijd tot recidief van metastasen op afstand is gedefinieerd als eerste optreden van metastasen of sterfte als gevolg van mammacarcinoom.
- ^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 langetermijn- vergelijking 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 [ABCSCG] 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 Arimidex een statistisch betere ziektevrjje overleving dan patiënten die tamoxifen bleven gebruiken, na een mediane opvolging van 24 maanden.

Table 4. ABCSCG 8 studie eindpunt en samenvatting van de resultaten

Efficacy eindpunten	Aantal meldingen (frequentie)	
	anastrozol (n=1297)	tamoxifen (n=1282)
Ziekte-vrije overleving	65 (5.0)	93 (7.3)

Hazard ratio	0.67	
2-sided 95% CI	0.49 to 0.92	
p-value	0.014	
Tijd tot enig recidief	36 (2.8)	66 (5.1)
Hazard ratio	0.53	
2-sided 95% CI	0.35 to 0.79	
p-value	0.002	
Tijd tot lokaal recidief of metastasen op afstand	29 (2.2)	51 (4.0)
Hazard ratio	0.55	
2-sided 95% CI	0.35 to 0.87	
p-value	0.011	
Tijd tot metastasen op afstand	22 (1.7)	41 (3.2)
Hazard ratio	0.52	
2-sided 95% CI	0.31 to 0.88	
p-value	0.015	
Nieuw contralateraal mammacarcinoom	7 (0.5)	15 (1.2)
Odds ratio	0.46	
2-sided 95% CI	0.19 to 1.13	
p-value	0.090	
Overall overleving	43(3.3)	45 (3.5)
Hazard ratio	0.96	
2-sided 95% CI	0.63 to 1.46	
p-value	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 Arimidex 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 het fase-III/IV SABRE-onderzoek (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) werden 234 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker in een vroeg stadium die gepland stonden voor behandeling met eenmaal daags 1 mg anastrozol, ingedeeld in laag-, matig- en

hoogrisicogroepen volgens hun bestaande risico van fragiliteitsfractuur. 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 laagrisicogroep kregen alleen anastrozol (N=42), patiënten in de matigrisicogroep kregen willekeurig anastrozol samen met eenmaal per week 35 mg risedronaat (N=77) of anastrozol met placebo (N=77) toegewezen, en patiënten in de hoogrisicogroep kregen anastrozol samen met eenmaal per week 35 mg risedronaat (N=38). Het primaire eindpunt was de verandering in de botmineraaldichtheid van de lumbale wervels ten opzichte van de uitgangswaarde na 12 maanden.

Uit de voornaamste analyse na 12 maanden bleek dat patiënten die al een matig tot hoog risico van fragiliteitsfractuur hadden, geen afname vertoonden van hun botdichtheid (zoals beoordeeld met botmineraaldichtheidsmeting van de lumbale wervel met DEXA-scans) wanneer zij 1 mg/dag anastrozol gebruikten in combinatie met risedronaat (eenmaal 35 gram per week).

Daarnaast 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 secundaire werkzaamheidsvariabele die verandering in de totale BMD van het heupgewricht vergeleek tussen de uitgangswaarde en na 12 maanden.

Dit onderzoek biedt aanwijzingen dat het gebruik van bisfosfonaten zou kunnen worden overwogen bij het onder controle houden van mogelijk botmineraalverlies bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium die gepland staan om te worden behandeld met anastrozol.

Pediatrische patiënten

Anastrozol is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten. De werkzaamheid is niet vastgesteld bij de onderzochte pediatrie 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).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de verplichting laten vallen om de resultaten in te dienen van onderzoeken met anastrozol bij één of verschillende subgroepen van de pediatrie populatie 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 gerandomiseerd, dubbelblind, multicenteronderzoek zijn 52 jongens in de puberteit (van 11 t/m 16 jaar) met GHD beoordeeld die 12 tot 36 maanden werden 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 waargenomen ten opzichte van placebo voor de groeigerelateerde parameters van de verwachte volwassen lengte, lengte, lengte SDS (standaard deviatie score) en groeisnelheid. Gegevens over uiteindelijke lengte 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 anastrozolgroep vergeleken met placebo.

Testotoxicose

Een open-label, niet-vergelijkend, multicenteronderzoek beoordeelde 14 mannelijke patiënten (2-9 jaar oud) met familiale, uitsluitend bij mannen voorkomende vroegtijdige puberteit, ook bekend als testotoxicose, die behandeld waren met een combinatie van anastrozol en bicalutamide. De primaire doelstelling was het bepalen van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met deze combinatie 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.

Gynaecomastieonderzoeken

Onderzoek 0006 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenteronderzoek 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 placebo behandeld. Er werd tussen de groep die eenmaal daags anastrozol kreeg en de placebogroep geen significant verschil waargenomen wat betreft het aantal patiënten dat na 6 maanden behandeling een afname had van 50% of meer in totaal borstvolume.

Onderzoek 0001 was een open-label, 'multiple-dose' (meerdere toedieningen) farmacokinetisch onderzoek van eenmaal daags 1 mg anastrozol bij 36 jongens in de puberteit met gynaecomastie die korter dan 12 maanden bestond. De secundaire doelstellingen van het onderzoek waren het beoordelen van het aandeel patiënten dat ten opzichte van de uitgangswaarde een afname vertoonde van het berekende volume van beide borsten bij elkaar van tenminste 50% tussen dag 1 en na 6 behandelmaanden, en verdraagbaarheid door de patiënt en veiligheid. Na 6 maanden werd een afname van 50% of meer van het totale borstvolume gezien bij 56% (20/36) van de jongens.

Onderzoek bij patiënten met McCune-Albright syndroom

Onderzoek 0046 was een internationaal, multicenter, open-label, verkennend onderzoek van anastrozol bij 28 meisjes (2 tot \leq 10 jaar oud) met het McCune-Albright syndroom (MAS). De primaire doelstelling was het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van eenmaal daags 1 mg anastrozol bij patiënten met MAS. De werkzaamheid van de onderzoeksbehandeling was gebaseerd op het

aandeel patiënten dat voldeed aan gedefinieerde criteria met betrekking tot vaginale bloedingen, botleeftijd en groeisnelheid.

Er werd tijdens de behandeling geen statistisch significante verandering waargenomen in het aantal dagen met vaginaal bloedverlies. Er waren evenmin klinisch significante veranderingen in Tannerstadia, gemiddeld ovariumvolume of gemiddeld baarmoedervolume. Geen statistisch significante verandering werd waargenomen in de snelheid waarmee de botleeftijd toenam tijdens de behandeling vergeleken met de uitgangssnelheid. De groeisnelheid (in cm/jaar) was voorafgaand aan de behandeling significant lager ($p < 0,05$) dan tijdens maand 0 tot maand 12 van de behandeling en was voorafgaand aan de behandeling eveneens significant lager dan tijdens de tweede 6 maanden van het onderzoek (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 (nuchter).

Voedsel verlaagt de absorptiesnelheid licht, maar niet 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 1 mg tabletten. Ongeveer 90 tot 95% van de 'steady-state' plasmaconcentratie van anastrozol wordt bereikt na 7 dagelijkse doseringen, en de accumulatie is 3- tot 4-voudig. Er zijn geen aanwijzingen voor tijd- of dosisafhankelijkheid van farmacokinetische parameters van anastrozol.

De farmacokinetiek van anastrozol is afhankelijk 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 metabool geklaard bij postmenopauzale vrouwen waarbij minder dan 10% van de dosis binnen 72 uur na toediening onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. Metabolisme van anastrozol vindt plaats via N-dealkylatie, hydroxylatie en glucuronidatie. De metabolieten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden. Triazol, het belangrijke metaboliet in plasma, remt aromatase niet.

Verminderde nier- of leverfunctie

Na orale toediening was de kennelijke klaring (Cl/F) van anastrozol ongeveer 30% lager bij vrijwilligers met stabiele levercirrose dan bij overeenkomstige controlegroepen (onderzoek 1033 IL/0014). De plasmaconcentraties van anastrozol bij de vrijwilligers met levercirrose lagen echter binnen het bereik van de concentraties zoals waargenomen bij gezonde proefpersonen bij andere onderzoeken. Plasmaconcentraties van anastrozol die werden waargenomen tijdens langdurige werkzaamheidsonderzoeken bij patiënten met een verminderde leverfunctie lagen binnen het bereik van plasmaconcentraties van anastrozol zoals waargenomen bij patiënten zonder verminderde leverfunctie.

Na orale toediening was de kennelijke klaring (Cl/F) van anastrozol niet veranderd bij vrijwilligers met een ernstig verminderde nierfunctie (GFR < 30 ml/min) bij onderzoek 1033 IL/0018, wat overeenkomt met het feit dat anastrozol voornamelijk wordt geëlimineerd via het metabolisme. Plasmaconcentraties van anastrozol die werden waargenomen tijdens langdurige werkzaamheidsonderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie lagen binnen het bereik van plasmaconcentraties van anastrozol zoals waargenomen bij patiënten zonder verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie dient toediening van anastrozol met voorzichtigheid te geschieden (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 hoger. Anastrozol werd bij meisjes ruim over het lichaam verdeeld 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

In dierstudies werd alleen bij hoge doseringen toxiciteit gezien. Tijdens acute-toxiciteitsonderzoeken met knaagdieren bleek de mediane letale dosis anastrozol bij orale toediening hoger dan 100 mg/kg/dag en bij intraperitoneaal gebruik hoger dan 50 mg/kg/dag. Bij een orale-toxiciteitsonderzoek met honden bleek de mediane letale dosis hoger dan 45 mg/kg/dag.

Chronische toxiciteit

Tijdens onderzoek met dieren werden uitsluitend in hoge doses bijwerkingen waargenomen. Bij herhaalde-toedieningstoxiciteitonderzoeken is gebruik gemaakt van ratten en honden. Bij de toxiciteitsonderzoeken werden geen effectspiegels voor anastrozol vastgesteld, maar de effecten die werden waargenomen bij de lage doseringen (1 mg/kg/dag) en matige doseringen (hond 3 mg/kg/dag, rat 5 mg/kg/dag) hielden verband met de farmacologische of enzyminducerende eigenschappen van anastrozol en gingen niet gepaard met significante toxische of degeneratieve veranderingen.

Mutageniteit

Genetische toxiciteitsstudies met anastrozol laten zien dat er geen mutageen of clastogene eigenschappen zijn.

Reproductietoxicologie

Bij een vruchtbaarheidsonderzoek werd gedurende 10 weken aan spenende mannetjesratten 50 of 400 mg/l anastrozol oraal toegediend via het drinkwater. 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 van voorbijgaande aard aangezien alle parameters op het gebied van paring en vruchtbaarheid vergelijkbaar waren met controlegroepwaarden na een behandelingsvrije herstelperiode van 9 weken.

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

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

De overleving van nesten van ratten die 0,02 mg/kg/dag anastrozol en meer toegediend kregen (van dag 17 van de zwangerschap tot dag 22 postpartum) kwam in gevaar. Deze effecten waren gerelateerd aan de farmacologische effecten van de samenstelling op de parturitie. Er waren geen bijwerkingen op het gedrag of voortplantingsprestaties van de eerste generatie nakomelingen die konden worden toegeschreven aan de behandeling van de moeder met anastrozol.

Carcinogeniteit

Een tweejarig oncogeniteitsonderzoek met ratten resulteerde, uitsluitend bij een hoge dosering (25 mg/kg/dag), in een toename van de incidentie van hepatische neoplasmata en uteriene stromale poliepen bij vrouwtjes en van schildklieradenomen bij mannetjes. Deze veranderingen traden op bij een dosering die gelijk stond aan een 100 keer hogere blootstelling dan voorkomt bij therapeutische doseringen bij de mens, en worden niet beschouwd als klinisch van belang voor de behandeling van patiënten met anastrozol.

Een onderzoek van twee jaar naar de oncogeniciteit bij muizen resulteerde in het ontstaan van benigne ovariumtumoren en een verstoring van de incidentie van lymforeticulaire neoplasmata (minder histiocytische sarcomen bij de vrouwtjes en meer sterfte als gevolg van lymfomen). Deze veranderingen worden beschouwd als specifiek voor muizen door de remming van aromatase, en niet klinisch relevant voor de behandeling van patiënten met anastrozol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidon (K31) (E1201)

Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Macrogol 400

Hypromellose (E464)

Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doosjes met PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 of 300 tabletten en ziekenhuisverpakkingen met blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC/Aluminium) met 28, 50, 84, 98, 300 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht..

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen

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

RVG 34003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 oktober 2007
Datum van laatste verlenging: 28 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 29 maart 2021