

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anastrozol 1 PCH, filmomhulde tabletten 1 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 87 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Witte tot gebroken witte filmomhulde ronde tablet met aan de ene zijde de inscriptie "93" en aan de andere zijde de inscriptie "A10".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anastrozol PCH 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 hebben gekregen 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.

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 2

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 anastrozol met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Gestoorde leverfunctie

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

Wijze van toediening

Anastrozol PCH moet oraal worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Anastrozol 1 PCH is gecontra-indiceerd bij

- zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- patiënten met gekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 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 oestrogenenpiegels verlaagt, kan het een vermindering in de botmineraaldichtheid teweegbrengen met een mogelijke toegenomen kans op fracturen (zie rubriek 4.8).

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 3

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 (GFR <30 ml/min, zie rubriek 5.2); bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie moet de toediening van anastrozol met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

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

Anastrozol dient niet te worden gebruikt bij jongens met groeihormoondeficiëntie als aanvulling op de groeihormoonbehandeling. In de belangrijkste klinische studie werd de werkzaamheid niet aangetoond en de veiligheid niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Aangezien anastrozol de oestradiolspiegels verlaagt, dient 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.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 4

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 1 PCH heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Krachteloosheid en slaperigheid zijn echter gemeld bij gebruik van Anastrozol 1 PCH. Wanneer dit optreedt, dient voorzichtigheid te worden betracht bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 5

De volgende tabel beschrijft bijwerkingen afkomstig van klinisch onderzoek, post-marketing studies of spontane meldingen. Tenzij anders aangegeven, zijn de volgende frequentiegroepen berekend uit het aantal gerapporteerde bijwerkingen tijdens een grote fase-III-studie die werd uitgevoerd bij 9.366 postmenopauzale vrouwen met operabele borstkanker die gedurende 5 jaar een adjuvante behandeling ontvingen (de Arimidex, 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 geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklassen

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexia Hypercholesterolemie
	Soms	Hypercalciëmie (met of zonder een toename van parathyroïd hormoon)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid Carpaal Tunnel Syndroom* Gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie, verlies van smaak en veranderde smaak)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree Braken
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoging in alkalische fosfatase, alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase
	Soms	Verhoging in gamma-GT en bilirubine Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
	Vaak	Verdunnen van het haar (alopecia) Allergische reacties
	Soms	Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme Anafylactoïde reactie Cutane vasculitis (inclusief meldingen van Henoch-Schönlein purpura)**

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 6

	Zeer zelden	Stevens-Johnson syndroom Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Arthralgie/gewrichtsstijfheid Artritis Osteoporose
	Vaak	Botpijn Myalgie
	Soms	Trigger finger of knipmesvinger
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Droge vagina Vaginale bloedingen***
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie

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

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

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

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

Tabel 2. ATAC studie vooraf gespecificeerde bijwerkingen

Bijwerkingen	Anastrozol (n=3.092)	Tamoxifen (n=3.094)
Opvliegers	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Gewrichtspijn/stijfheid	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Stemmingsstoornissen	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Vermoeidheid/krachteloosheid	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 wervelkolom, heup of pols/Colles fracturen	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Polsbreuk/Colles fractuur	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Breuken in de wervelkolom	43 (1,4%)	22 (0,7%)

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 7

Heupfracturen	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataract	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 tromboembolische gebeurtenissen	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Diep veneuze tromboembolische aandoeningen waaronder longembolie.	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischemische cerebrovasculaire incidenten	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Baarmoederkanker	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Fractuur incidenties van respectievelijk 22 per 1000 patiëntjaren en 15 per 1000 patiëntjaren zijn gezien in de anastrozol- en tamoxifengroepen, na een mediane follow-up van 68 maanden.

De waargenomen fractuurincidentie voor anastrozol is gelijk aan de incidentie gerapporteerd in postmenopauzale populaties van gelijke leeftijdscategorie.

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

Er is niet bepaald of de incidentie van fracturen en osteoporose gezien in de ATAC studie bij patiënten met anastrozolbehandeling een beschermend effect van tamoxifen weergeeft, of een specifiek effect van anastrozol, of van beiden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er bestaat beperkte ervaring met gevallen van overdosering bij de mens. In onderzoek bij dieren vertoonde anastrozol een lage acute toxiciteit.

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 per dag bij postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerd mammacarcinoom; deze doseringen werden goed verdragen. Een eenmalige dosering van Anastrozol 1 PCH die leidt tot levensbedreigende symptomen is niet vastgesteld. Er is geen specifiek antidotum bij overdosering en de behandeling moet symptomatisch zijn.

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 8

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Enzymremmers, ATC-code: L02B G03.

Werkingsmechanismen en farmacodynamische effecten

Anastrozol is een potente en zeer selectieve niet-steroïde aromatase-remmer. Bij postmenopauzale vrouwen wordt oestradiol voornamelijk geproduceerd via 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 1 PCH in een dosering van 1 mg per dag tot een verlaging van oestradiol met meer dan 80% bij gebruik van een zeer gevoelige test.

Anastrozol 1 PCH heeft geen progestagene, androgene of oestrogene activiteit

Een dagelijkse dosering van Anastrozol 1 PCH oplopend tot 10 mg heeft geen enkel effect op cortisol of aldosteron uitscheiding, gemeten voor of na standaard adrenocorticotrofisch hormoon (ACTH) uitlokkingstesten. Om deze reden is het toedienen van cortisolsupplementen niet nodig.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gevorderde borstkanker

Behandeling in de eerste lijn van postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker

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

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 9

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-responspercentage was vergelijkbaar voor anastrozol en tamoxifen. Studie 1033IL/0027 liet zien dat anastrozol en tamoxifen een vergelijkbaar objectieve tumor-response-percentage en tijd tot tumorprogressie hadden. Resultaten van de secundaire eindpunten ondersteunden op het punt werkzaamheid de resultaten van de primaire eindpunten. Er waren te weinig sterfgevallen in de behandelgroepen van beide studies om conclusies te trekken over verschillen in algehele overleving.

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

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

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

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

Efficacy eindpunten	Aantal meldingen (frequentie)			
	Intention to treat populatie		Hormoonreceptor-positieve tumor status	
	Anastrozol (n=3.125)	Tamoxifen (n=3.116)	Anastrozol (n=2.618)	Tamoxifen (n=2.598)
Ziektevrije overleving^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard ratio	0,87		0,83	
2-zijdig 95% CI	0,78 tot 0,97		0,73 tot 0,94	
p-waarde	0,0127		0,0049	
Ziektevrije overleving op afstand^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard ratio	0,94		0,93	
2-zijdig 95% CI	0,83 tot 1,06		0,80 tot 1,07	

**ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 10

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

a. Ziektevrije overleving, omvat alle recidieven en is gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal-regionaal recidief, contralateraal nieuw mammacarcinoom, metastasen op afstand of sterfte (onafhankelijk van de reden).

b. Ziektevrije overleving op afstand 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 langetermijnvergelijking van de behandelingseffecten van anastrozol in relatie tot tamoxifen consistent met eerdere analyses.

Adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve patiënten met invasieve borstkanker in een

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 11

vroeg stadium, die behandeld worden met adjuvant tamoxifen

In een fase III trial (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 8), uitgevoerd bij 2.579 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve mammacarcinoom in een vroeg stadium die geopereerd waren met of zonder bestraling en die geen chemotherapie hebben ondergaan (zie hieronder) en twee jaar werden behandeld met adjuvant tamoxifen, hadden patiënten die waren overgezet op anastrozol een statistisch betere ziektevrije overleving dan patiënten die tamoxifen bleven gebruiken, na een mediane follow-up van 24 maanden.

Tabel 4. Samenvatting van de ABCSCG 8 studie eindpunten en resultaten

Efficacy eindpunten	Aantal meldingen (frequentie)	
	Anastrozol (n=1297)	Tamoxifen (n=1282)
Ziektevrije overleving	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard ratio	0,67	
2-zijdig 95% CI	0,49 tot 0,92	
p-waarde	0,014	
Tijd tot een recidief	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	
2-zijdig 95% CI	0,35 tot 0,79	
p-waarde	0,002	
Tijd tot metastasen op afstand	22 (1,7)	41 (3,2)
Hazard ratio	0,52	
2-zijdig 95% CI	0,31 tot 0,88	
p-waarde	0,015	
Nieuw contralateraal mammacarcinoom	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
2-zijdig 95% CI	0,19 tot 1,13	
p-waarde	0,090	
Algehele overleving	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard ratio	0,96	
2-zijdig 95% CI	0,63 tot 1,46	

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 12

p-waarde	0,840
----------	-------

Twee andere vergelijkbare trials (GABG/ARNO 95 en ITA), waarbij in één studie patiënten zowel geopereerd werden als chemotherapie kregen, alsook uit de gecombineerde analyse van ABCSG 8 en GABG/ARNO 95, ondersteunen deze resultaten.

Het veiligheidsprofiel van anastrozol in deze 3 studies was consistent met het bekende veiligheidsprofiel zoals vastgesteld bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positief mammacarcinoom in vroeg stadium.

Botmineraaldichtheid (BMD)

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

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

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

Pediatrische populatie

Anastrozol is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten. De werkzaamheid is niet vastgesteld in 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).

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 13

De European Medicines Agency heeft ontheffing verleend van de verplichting om de resultaten te overleggen van onderzoeken met anastrozol bij één of meerdere 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, multicenter onderzoek zijn 52 jongens in de puberteit (van 11 t/m 16 jaar) met GHD, die 12 tot 36 maanden zijn behandeld met anastrozol 1 mg/dag of placebo in combinatie met groeihormoon, beoordeeld. Slechts 14 patiënten die anastrozol kregen hebben de 36 maanden voltooid.

Er werd geen statistisch significant verschil vastgesteld ten opzichte van placebo voor de groeigerelateerde parameters van de verwachte volwassen lengte, groei, lengte SDS (standaarddeviatie score) en groeisnelheid. Uiteindelijke groeigegevens waren niet beschikbaar. Hoewel het aantal behandelde kinderen te beperkt was om er betrouwbare conclusies met betrekking tot de veiligheid uit te kunnen trekken, was er sprake van een verhoogd aantal botbreuken en een trend naar verminderde botmineraaldichtheid in de anastrozol-groep vergeleken met placebo.

Testotoxicose

Een open-label, niet-vergelijkend, multicenter onderzoek beoordeelde 14 mannelijke patiënten (2-9 jaar oud) met 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 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 placebogroep, in het aantal patiënten dat na 6 maanden behandeling een afname had van 50% of meer in totaal borstvolume.

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

**ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 14

Studie bij Syndroom van McCune-Albright

Studie 0046 was een internationaal, multicenter, open-label, verkennend onderzoek met Arimidex bij 28 meisjes (2 tot \leq 10 jaar oud) met het Syndroom van McCune-Albright (MAS). Het primaire doel was de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van 1 mg anastrozol per dag bij MAS patiënten. De werkzaamheid van de studiebehandeling was gebaseerd op het patiëntendeel dat voldeed aan de vastgestelde criteria met betrekking tot vaginale bloedingen, botleeftijd en groeisnelheid. Er is geen statistisch significante wijziging waargenomen in de frequentie van dagen met vaginaal bloedverlies tijdens de behandeling.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Anastrozol wordt snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden gewoonlijk bereikt binnen twee uur na toediening (na vasten). Indien anastrozol gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, wordt wel de absorptiesnelheid, maar niet de mate van absorptie beïnvloed. 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 PCH filmomhulde tabletten. Ongeveer 90 tot 95% van de "steady-state" plasmaconcentratie van anastrozol wordt bereikt na 7 dagelijkse doseringen en de accumulatie is drie- tot viervoudig. Er zijn geen aanwijzingen voor tijd- of dosisafhankelijkheid van farmacokinetische parameters van anastrozol.

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

Distributie

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

Eliminatie

Anastrozol wordt langzaam geëlimineerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 40 tot 50 uur. Anastrozol wordt uitgebreid 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-dealkylering, hydroxylering en glucuronidering. De metabolieten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden. Triazol, een belangrijke metaboliet in plasma en urine, remt aromatase niet.

Gestoorde nier- of leverfunctie

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 15

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 Arimidex 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 onderzoek naar de acute toxiciteit bij knaagdieren was de gemiddelde letale dosis anastrozol hoger dan 100 mg/kg/dag bij orale toediening en hoger dan 50 mg/kg/dag bij intraperitoneale toediening. In een onderzoek naar de orale acute toxiciteit bij honden was de gemiddelde letale dosis hoger dan 45 mg/kg/dag.

Chronische toxiciteit

Tijdens dierstudies werden bijwerkingen alleen vastgesteld bij hoge doses. Er werd bij ratten en honden onderzoek gedaan naar de toxiciteit na meerdere doseringen. In onderzoek naar de toxiciteit van anastrozol werden geen spiegels vastgesteld waarbij geen effect optrad, maar de effecten die bij de lagere (1 mg/kg/dag) en middelhoge (hond 3 mg/kg/dag, rat 5 mg/kg/dag) doseringen werden waargenomen hadden óf te maken met de farmacologische óf met de enzyminducerende eigenschappen van anastrozol, en gingen niet gepaard met significante toxische of degeneratieve veranderingen.

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 16

Mutageniciteit

Onderzoek naar de genetische toxiciteit van anastrozol toont aan dat het middel niet mutageen of clastogeen is.

Reproductieve toxicologie

In een vruchtbaarheidstudie werd aan spenende mannetjesratten 50 of 400 mg/ml anastrozol oraal toegediend via het drinkwater gedurende 10 weken. De gemeten gemiddelde plasmaconcentraties waren respectievelijk 44,4 (\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 vrouwtjesratten gaf een hoge incidentie van onvruchtbaarheid bij 1 mg/kg/dag en verhoogd pre-implantatieverlies bij 0,02 mg/kg/dag. Deze effecten traden op bij klinisch relevante doses. Een effect bij mensen kan niet worden uitgesloten. Deze effecten hadden verband met de farmacologie van de stof en waren volledig reversibel na een onttrekkingsperiode van 5 weken zonder de stof.

Orale toediening van anastrozol aan zwangere ratten en konijnen veroorzaakte geen teratogene effecten bij doseringen tot resp. 1,0 en 0,2 mg/kg/dag. De effecten die wel werden waargenomen (vergroete placenta bij ratten en mislukken van de zwangerschap bij konijnen) waren het gevolg van de farmacologie van het middel.

De overleving van de nakomelingen van ratten die anastrozol kregen in doseringen van 0,02 mg/kg/dag en meer (vanaf dag 17 van de zwangerschap tot dag 22 na de worp) was verminderd. Deze effecten werden gerelateerd aan de farmacologische effecten van het middel op de geboorte. Er waren geen bijwerkingen op het gedrag of de reproductiviteit van de eerste generatie nakomelingen, die toegeschreven konden worden aan de behandeling van het moederdier met anastrozol.

Oncogeniciteit

Bij een onderzoek van twee jaar naar de oncogeniciteit bij ratten bleek een verhoogde incidentie te bestaan van hepatische neoplasmata en uteriene stromale poliepen bij de vrouwtjes en thyroïd adenomen bij de mannetjes, alleen bij de hoge dosering (25 mg/kg/dag). Deze veranderingen traden op bij een dosering die een 100-maal grotere blootstelling geeft dan bij de therapeutische doseringen bij de mens, en worden klinisch als niet significant beschouwd 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

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 17

klinisch relevant voor de behandeling van patiënten met anastrozol.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E572)
Povidon K-30
Natriumzetmeelglycolaat type A

Omhulling

Hypromellose (E464)
Macrogol 400 en macrogol 6000
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 en andere instructies

Transparante PVC/PVDC aluminium blisters.

Verpakkingsgroottes:

- 1, 14, 20, 28, 30, 30 (3x10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 300 filmomhulde tabletten
- ziekenhuisverpakking van 84 filmomhulde tabletten
- EAV-verpakkingen van 10 (10x1) en 50 (50x1) filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ANASTROZOL 1 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 30 juni 2021
Bladzijde : 18

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 34122, filmomhulde tabletten 1 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2008
Datum van laatste verlenging: 18 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 29 juni 2021

0621.13v.LD