

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Anastrozol Sandoz 1 mg filmomhulde tabletten

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 62,49 mg lactose en 0,02 mmol (0,47 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de afdruk "A1" aan een kant.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van gevorderde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen.
- Adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve vroege invasieve borstkanker.
- Adjuvante behandeling van hormoonreceptorpositieve vroege invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die een adjuvante behandeling met tamoxifen hebben gekregen gedurende 2 tot 3 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van Anastrozol Sandoz bij volwassenen met inbegrip van ouderen is één tablet van 1 mg eenmaal per dag.

Bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptorpositieve vroege invasieve borstkanker bedraagt de aanbevolen duur van de adjuvante endocriene behandeling 5 jaar.

Speciale populaties

*Pediatrische populatie*

Bij gebrek aan voldoende gegevens over de veiligheid en de doeltreffendheid wordt Anastrozol Sandoz niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

*Nierinsufficiëntie*

Er wordt geen verandering van de dosering aanbevolen bij patiënten met een lichte of matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden bij toediening van Anastrozol Sandoz (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Leverinsufficiëntie*

Er wordt geen verandering van de dosering aanbevolen bij patiënten met een lichte leverziekte. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Anastrozol Sandoz moet per os worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Anastrozol Sandoz is gecontra-indiceerd bij:

- zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- patiënten met een bekende overgevoeligheid voor anastrozol of een van de hulpstoffen die worden opgesomd in rubriek 6.1.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Algemeen

Anastrozol mag niet worden gebruikt bij premenopauzale vrouwen. De menopauze moet biochemisch (concentraties van luteïniserend hormoon [LH], follikelstimulerend hormoon [FSH] en/of oestradiol) worden gedefinieerd bij elke patiënte bij wie er twijfel is over de menopauzale toestand. Er zijn geen gegevens die het gebruik van anastrozol samen met LHRH-analogen ondersteunen.

Gelijktijdige toediening van tamoxifen of oestrogeenbevattende behandelingen met anastrozol moet worden vermeden daar dit de farmacologische werking ervan kan verminderen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

### Effect op de botdichtheid

Doordat anastrozol de circulerende oestrogeenspiegels verlaagt, kan het de botdichtheid verlagen, waardoor het fractuurrisico kan toenemen (zie rubriek 4.8).

Bij vrouwen met osteoporose of die kans lopen op osteoporose, moet de botdichtheid formeel worden geëvalueerd vóór de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen daarna. Een behandeling of profylaxe van osteoporose moet worden gestart indien geïndiceerd, en moet zorgvuldig worden gevolgd. Het gebruik van specifieke behandelingen, bijv. bisfosfonaten, kan verder botmineraalverlies door anastrozol bij postmenopauzale vrouwen stopzetten en kan worden overwogen (zie rubriek 4.8).

### Leverinsufficiëntie

Anastrozol werd niet onderzocht bij patiënten met borstkanker én een matige of ernstige leverinsufficiëntie. De blootstelling aan anastrozol kan toenemen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2); voorzichtigheid is geboden bij toediening van Anastrozol bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). De behandeling moet worden gebaseerd op een evaluatie van de risico-batenverhouding bij elke patiënte afzonderlijk.

### Nierinsufficiëntie

Anastrozol werd niet onderzocht bij patiënten met borstkanker én een ernstige nierinsufficiëntie. De blootstelling aan anastrozol neemt niet toe bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min, zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Anastrozol aan patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### Pediatrische patiënten

Anastrozol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten omdat de veiligheid en de werkzaamheid in die patiëntengroep niet zijn vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Anastrozol mag niet worden gebruikt bij jongens met groeihormoondeficiëntie in aanvulling op een behandeling met groeihormoon. In de pivotale klinische studie werd de werkzaamheid niet aangetoond en werd de veiligheid niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Aangezien anastrozol de oestradiolspiegels verlaagt, mag anastrozol niet worden gebruikt bij meisjes met groeihormoondeficiëntie in aanvulling op een behandeling met groeihormoon. Er zijn geen gegevens over de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten.

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

### Overgevoeligheid voor lactose

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

De enzymen die het metabolisme van anastrozol mediëren, zijn niet bekend. Cimetidine, een zwakke, aspecifieke remmer van CYP-enzymen, had geen effect op de plasmaconcentratie van anastrozol. Het effect van krachtige CYP-remmers is niet bekend.

Een review van de gegevens over de veiligheid in klinische studies wees niet op een klinisch significante interactie bij patiënten die werden behandeld met anastrozol samen met andere, vaak voorgeschreven geneesmiddelen. Er waren geen klinisch significante interacties met bisfosfonaten (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van tamoxifen of oestrogenbevattende behandelingen en anastrozol moet worden vermeden omdat dat 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 dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Anastrozol Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

De effecten van anastrozol op de vruchtbaarheid werden niet onderzocht bij de mens. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (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. Er is evenwel asthenie en slaperigheid gerapporteerd bij gebruik van anastrozol en voorzichtigheid is geboden bij het rijden of bedienen van machines als dergelijke symptomen aanhouden.

## 4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel toont de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies, de postmarketingbewaking en spontane rapporten. Tenzij gespecificeerd werden de frequentie categorieën berekend uitgaande van het aantal bijwerkingen dat werd gerapporteerd in een grote fase III-studie die werd uitgevoerd bij 9.366 postmenopauzale vrouwen met een operabele borstkanker die een adjuvante behandeling kregen gedurende vijf jaar (Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] study).

De onderstaande bijwerkingen worden ingedeeld volgens frequentie en systeem-/orgaanklasse (SOC). De frequentie categorieën worden gedefinieerd 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  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De frequentste bijwerkingen waren hoofdpijn, warmteopwellingen, nausea, huiduitslag, gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid, artritis en asthenie.

**Tabel 1. Bijwerkingen volgens systeem-/orgaanklasse en frequentie**

Bijwerkingen volgens SOC en frequentie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie Hypercholesterolemie
	Soms	Hypercalciëmie (met of zonder stijging van parathormoon)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid Carpaletunnelsyndroom* Gevoelsstoornissen (waaronder paresthesie, verlies van smaak en smaakverandering)



**Tabel 2. ATAC-studie vooraf gespecificeerde bijwerkingen**

<b>Bijwerkingen</b>	<b>Anastrozol (N = 3.092)</b>	<b>Tamoxifen (N = 3.094)</b>
Warmteopwellingen	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%)
Nausea en braken	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturen	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturen van de wervelkolom, de heup of de pols (colles)	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Pols-/collesfractuur	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Wervelfracturen	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Heupfracturen	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataract	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginale bloeding	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ischemisch cardiovasculair lijden	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Myocardinfarct	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Coronair lijden	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Myocardischemie	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginaal verlies	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Veneuze trombo-embolie	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Diepe veneuze trombo-embolie met inbegrip van LE (longembolie)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischemische cerebrovasculaire accidenten	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriumkanker	4 (0,2%)	13 (0,6%)

De incidentie van fracturen na een mediane follow-up van 68 maanden bedroeg 22 per 1.000 patiëntjaren in de anastrozolgroep en 15 per 1.000 patiëntjaren in de tamoxifengroep. De fractuurincidentie die wordt waargenomen met anastrozol, is vergelijkbaar met de incidentie die wordt gerapporteerd bij postmenopauzale populatie van diezelfde leeftijd. De incidentie van osteoporose was 10,5% bij de patiënten die werden behandeld met anastrozol, en 7,3% bij de patiënten die werden behandeld met tamoxifen.

Het werd niet vastgesteld of de frequentie van fracturen en osteoporose die in ATAC werd gemeten bij patiënten die werden behandeld met anastrozol, een beschermend effect van tamoxifen, een specifiek effect van anastrozol, of beide weerspiegelt.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

Er is nog maar een beperkte klinische ervaring met accidentele overdosering. In experimenteel onderzoek bij dieren vertoonde anastrozol een geringe acute toxiciteit. Er werden klinische

studies uitgevoerd met verschillende doseringen van anastrozol, gaande tot 60 mg in één keer bij gezonde mannelijke vrijwilligers en tot 10 mg per dag bij postmenopauzale vrouwen met een gevorderde borstkanker. Die doseringen werden goed verdragen. Er is geen dosis van anastrozol bekend die resulteert in levensbedreigende symptomen. Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering en de behandeling moet symptomatisch zijn.

Bij de behandeling van een overdosering moet de mogelijkheid in overweging worden genomen dat er misschien meerdere geneesmiddelen werden ingenomen. Braken kan worden opgewekt als de patiënt alert is. Dialyse kan helpen omdat anastrozol niet sterk eiwitgebonden is. Algemene ondersteunende zorg met inbegrip van frequente monitoring van de vitale tekenen en nauwgezette observatie van de patiënt is geïndiceerd.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie, hormoon-antagonisten en verwante middelen, aromataseremmers

ATC-code: L02B G03

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Anastrozol is een krachtige en zeer selectieve niet-steroïdale aromataseremmer. Bij postmenopauzale vrouwen wordt oestradiol vooral geproduceerd door omzetting van androsteendion tot oestron door het aromatase-enzymcomplex in perifere weefsels. Oestron wordt vervolgens omgezet in oestradiol. Het werd aangetoond dat een verlaging van de circulerende oestradiolspiegels een gunstig effect heeft bij vrouwen met borstkanker. Bij postmenopauzale vrouwen onderdrukte anastrozol in een dagdosering van 1 mg oestradiol met meer dan 80% bij meting met een zeer gevoelige test.

Anastrozol heeft geen progestagene, androgene of oestrogene activiteit.

Doseringen van anastrozol tot 10 mg per dag hebben geen effect op de cortisol- of de aldosteronsecretie, gemeten voor of na een standaardprovocatie met adrenocorticotroop hormoon (ACTH). Er zijn dan ook geen supplementen van corticosteroiden nodig.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Gevorderde borstkanker*

##### *Eerstelijns therapie bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker*

Er werden twee dubbelblinde, gecontroleerde klinische studies met een soortgelijke studieopzet uitgevoerd (studie 1033IL/0030 en studie 1033IL/0027) om de werkzaamheid van anastrozol als eerstelijns therapie te vergelijken met die van tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptorpositieve (of waarvan de receptorstatus niet bekend was) plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. In het totaal werden 1.021 patiënten gerandomiseerd naar 1 mg anastrozol eenmaal per dag of 20 mg tamoxifen eenmaal per dag. De primaire eindpunten in beide studies waren de tijd tot tumorprogressie, het percentage objectieve tumorrespons en de veiligheid.

Wat de primaire eindpunten betreft, werd in studie 1033IL/0030 aangetoond dat de tijd tot tumorprogressie statistisch significant beter was met anastrozol dan met tamoxifen (hazard ratio (HR) 1,42, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) [1,11 - 1,82]). De mediane tijd tot progressie was 11,1 maanden met anastrozol en 5,6 maanden met tamoxifen (p = 0,006). Het percentage

objectieve tumorrespons was vergelijkbaar met anastrozol en tamoxifen. In de studie 1033IL/0027 werd aangetoond dat het percentage objectieve tumorrespons en de tijd tot tumorprogressie vergelijkbaar waren met anastrozol en tamoxifen. De resultaten van de secundaire eindpunten ondersteunden de resultaten van het primaire eindpunt van werkzaamheid. Er waren te weinig sterfgevallen opgetreden in de behandelingsgroepen van beide studies om conclusies te kunnen trekken over een verschil in totale overleving.

*Tweedelijns therapie bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker*

Anastrozol werd onderzocht in twee gecontroleerde klinische studies (studie 0004 en studie 0005) bij postmenopauzale vrouwen met een gevorderde borstkanker die ziekteprogressie vertoonden na een behandeling met tamoxifen voor een gevorderde of vroege borstkanker. In het totaal werden 764 patiënten gerandomiseerd naar hetzij anastrozol 1 mg of 10 mg eenmaal per dag of megestrolacetaat 40 mg viermaal per dag. De primaire eindpunten van werkzaamheid waren de tijd tot progressie en het percentage objectieve respons. Ook werden de frequentie van langdurige (meer dan 24 weken) stabiele ziekte, de snelheid van progressie en de overleving berekend. In geen van beide studies waren er significante verschillen in de parameters met betrekking tot werkzaamheid tussen de behandelingsgroepen.

Adjuvante behandeling van vroege invasieve borstkanker bij hormoonreceptorpositieve patiënten

In een grote fase III-studie die werd uitgevoerd bij 9.366 postmenopauzale vrouwen met een operabele borstkanker die gedurende 5 jaar werden behandeld (zie verder), was de ziektevrije overleving statistisch beter met anastrozol dan met tamoxifen. In de prospectief gedefinieerde hormoonreceptorpositieve populatie was het verschil in ziektevrije overleving tussen anastrozol en tamoxifen nog groter.

**Tabel 3. ATAC - samenvatting van de eindpunten: analyse na voltooiing van 5 jaar behandeling**

Eindpunten van werkzaamheid	Aantal gebeurtenissen (frequentie)			
	ITT-populatie (analyse volgens principe van intentie tot behandelen)		Hormoonreceptorpositieve tumor	
	Anastrozol (N = 3.125)	Tamoxifen (N = 3.116)	Anastrozol (N = 2.618)	Tamoxifen (N = 2.598)
<b>Ziektevrije overleving<sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard ratio	0,87		0,83	
Tweezijdig 95% BI	0,78 - 0,97		0,73 - 0,94	
p-waarde	0,0127		0,0049	
<b>Overleving zonder ziekte op afstand<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard ratio	0,94		0,93	
Tweezijdig 95% BI	0,83 - 1,06		0,80 - 1,07	
p-waarde	0,2850		0,2838	
<b>Tijd tot relaps<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard ratio	0,79		0,74	
Tweezijdig 95% BI	0,70 - 0,90		0,64 - 0,87	
p-waarde	0,0005		0,0002	
<b>Tijd tot relaps op afstand<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard ratio	0,86		0,84	
Tweezijdig 95% BI	0,74 - 0,99		0,70 - 1,00	
p-waarde	0,0427		0,0559	

<b>Primaire kanker andere borst</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
Tweezijdig 95% BI	0,39 - 0,89		0,30 - 0,76	
p-waarde	0,0131		0,0018	
<b>Totale overleving<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard ratio	0,97		0,97	
Tweezijdig 95% BI	0,85 - 1,12		0,83 - 1,14	
p-waarde	0,7142		0,7339	

- a De ziektevrije overleving omvat alle recidieven en wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal of regionaal recidief, een heterolaterale nieuwe borstkanker, een recidief op afstand of overlijden (ongeacht de doodsoorzaak).
- b De overleving zonder ziekte op afstand wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een recidief op afstand of overlijden (ongeacht de doodsoorzaak).
- c Tijd tot recidief wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een lokaal of regionaal recidief, een heterolaterale nieuwe borstkanker, een recidief op afstand of overlijden als gevolg van borstkanker.
- d Tijd tot recidief op afstand wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een recidief op afstand of overlijden als gevolg van borstkanker
- e Aantal (%) patiënten dat is gestorven.

Noch in de totale patiëntengroep noch in de hormoonreceptorpositieve populatie was de combinatie van anastrozol en tamoxifen efficiënter dan tamoxifen alleen. Deze behandelingsgroep werd dan ook stopgezet tijdens de studie.

Bij vergelijking van de effecten van behandeling met anastrozol versus tamoxifen op lange termijn (mediane follow-up van 10 jaar) waren de resultaten vergelijkbaar met die van de vroegere analyses.

Adjuvante behandeling van vroege invasieve borstkanker bij hormoonreceptorpositieve patiënten die een adjuvante behandeling met tamoxifen hadden gekregen

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 vroege borstkanker die chirurgie hadden gekregen met of zonder radiotherapie en geen chemotherapie (zie verder), was de ziektevrije overleving na een mediane follow-up van 24 maanden statistisch significant beter bij overschakeling op anastrozol na 2 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen, dan bij verdere behandeling met tamoxifen.

**Tabel 4. ABCSG 8 – eindpunt studie en samenvatting van de resultaten**

Eindpunten van werkzaamheid	Aantal evenementen (frequentie)	
	Anastrozol (N = 1.297)	Tamoxifen (N = 1.282)
<b>Ziektevrije overleving</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard ratio	0,67	
Tweezijdig 95% BI	0,49 - 0,92	
p- waarde	0,014	
<b>Tijd tot recidief</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	
Tweezijdig 95% BI	0,35 - 0,79	
p-waarde	0,002	
<b>Tijd tot recidief op afstand</b>	22 (1,7)	41(3,2)
Hazard ratio	0,52	
Tweezijdig 95% BI	0,31 - 0,88	
p- waarde	0,015	
<b>Nieuwe heterolaterale borstkanker</b>	7 (0,5)	15 (1,2)

Odds ratio	0,46	
Tweezijdig 95% BI	0,19 - 1,13	
p- waarde	0,090	
<b>Totale overleving</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard ratio	0,96	
Tweezijdig 95% BI	0,63 - 1,46	
p- waarde	0,840	

De resultaten van twee andere studies (GABG/ARNO 95 en ITA), waarbij in één van die studies de patiënten chirurgie en chemotherapie gekregen hadden, en de resultaten van een analyse van de samengevoegde gegevens van ABCSG 8 en GABG/ARNO 95 ondersteunden deze resultaten.

Het veiligheidsprofiel van anastrozol in die 3 studies stemde overeen met het bekende veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij vrouwen met een hormoonreceptorpositieve vroege borstkanker.

#### Botdichtheid (BMD)

In de fase III/IV-studie (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) werden 234 postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptorpositieve vroege borstkanker die een behandeling met anastrozol 1 mg/dag zouden krijgen, ingedeeld in drie groepen (laag, matig en hoog risico) naargelang van het risico op fragiliteitsfractuur. Het primaire eindpunt van efficiëntie was een analyse van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom bij DEXA-scanning. Alle patiëntes kregen een behandeling met vitamine D en calcium. De patiënten in de laagrisicogroep kregen anastrozol alleen (n = 42), de patiënten in de groep met een matig risico werden gerandomiseerd naar anastrozol plus risedronaat 35 mg eenmaal per week (n = 77) of anastrozol plus een placebo (n = 77) en de patiënten in de hoogrisicogroep kregen anastrozol plus risedronaat 35 mg eenmaal per week (n = 38). Het primaire eindpunt was de verandering van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom ten opzichte van de beginwaarde na 12 maanden.

Bij de hoofdanalyse na 12 maanden werd aangetoond dat patiënten die al een matig tot hoog risico op fragiliteitsfracturen liepen, geen verdere daling van de botdichtheid (bij meting van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom met een DEXA-scan) vertoonden bij gebruik van anastrozol 1 mg/dag in combinatie met risedronaat 35 mg eenmaal per week. Bovendien werd een daling van de BMD, die niet statistisch significant was, gezien in de laagrisicogroep die werd behandeld met anastrozol 1 mg/dag alleen. Soortgelijke bevindingen waren er wat het secundaire eindpunt van efficiëntie betreft, zijnde de verandering van de BMD van de totale heup na 12 maanden in vergelijking met de beginwaarde.

Deze studie toont aan dat het gebruik van bisfosfonaten kan worden overwogen bij de behandeling van mogelijk botmineraalverlies bij postmenopauzale vrouwen met een vroege borstkanker bij wie een behandeling met anastrozol wordt gepland.

#### Pediatrische patiënten

Anastrozol is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten. De werkzaamheid werd niet aangetoond in de onderzochte pediatrie populaties (zie verder). Het aantal behandelde kinderen was te beperkt om betrouwbare conclusies over de veiligheid te kunnen trekken. Er zijn geen gegevens over de potentiële langetermijneffecten van een behandeling met anastrozol bij kinderen en adolescenten (zie ook rubriek 5.3).

Het Europese geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met anastrozol in een of meerdere subgroepen van

pediatrische patiënten met een kleine lichaamsgestalte als gevolg van groeihormoondeficiëntie (GHD), testotoxicose, gynaecomastie of het syndroom van McCune-Albright (zie rubriek 4.2).

#### *Kleine lichaamsgestalte door groeihormoondeficiëntie*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studie werden 52 puberale jongens (van 11 tot en met 16 jaar) met GHD gedurende 12 tot 36 maanden behandeld met anastrozol 1 mg/dag of een placebo in combinatie met groeihormoon. Slechts 14 patiënten in de anastrozolgroep hebben de 36 maanden voltooid.

Er werd geen statistisch significant verschil waargenomen in de aan de groei gerelateerde parameters van voorspelde lengte op volwassen leeftijd, lengte, SDS (standaarddeviatiescore) van de lengte en de groeisnelheid tussen de anastrozolgroep en de placebogroep. Er waren geen gegevens beschikbaar over de uiteindelijke lichaamslengte. Het aantal behandelde kinderen was te beperkt om betrouwbare conclusies te kunnen trekken over de veiligheid, maar er was een hogere frequentie van fracturen en een trend tot lagere botdichtheid in de anastrozolgroep dan in de placebogroep.

#### *Testotoxicose*

In een open, niet-vergelijkende, multicentrische studie werden 14 mannelijke patiënten (in de leeftijd van 2 tot 9 jaar) met familiale, tot mannen beperkte pubertas praecox, ook testotoxicose genoemd, behandeld met een combinatie van anastrozol en bicalutamide. De primaire doelstelling was een evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van dat combinatieschema gedurende 12 maanden. Dertien van de 14 patiënten die in de studie werden opgenomen, hebben de 12 maanden combinatietherapie voltooid (één patiënt kon niet volledig worden opgevolgd). Er was geen significant verschil in groeisnelheid na 12 maanden behandeling in vergelijking met de groeisnelheid tijdens de laatste 6 maanden voor inclusie in de studie.

#### *Studies bij gynaecomastie*

Studie 0006 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studie bij 82 puberale jongens (in de leeftijd van 11 tot en met 18 jaar) met gynaecomastie sinds meer dan 12 maanden die werden behandeld met anastrozol 1 mg/dag of een placebo gedurende tot 6 maanden. Er werd geen significant verschil waargenomen in het aantal patiënten bij wie het totale borstvolume met 50% of meer was verminderd na 6 maanden behandeling, tussen de groep die werd behandeld met anastrozol 1 mg, en de placebogroep.

Studie 0001 was een open farmacokinetische studie met herhaalde toediening van anastrozol 1 mg/dag bij 36 puberale jongens met gynaecomastie sinds minder dan 12 maanden. Secundaire doelstellingen waren een evaluatie van het percentage patiënten bij wie het berekende volume van gynaecomastie van beide borsten samen van dag 1 tot na 6 maanden behandeling met minstens 50% was verminderd in vergelijking met het begin van de studie, de tolerantie en de veiligheid. Na 6 maanden was het totale volume van de borsten bij 56% van de jongens (20/36) met 50% of meer gedaald.

#### *Studie bij het syndroom van McCune-Albright*

Studie 0046 was een internationale, multicentrische, open, explorerende studie met anastrozol bij 28 meisjes (in de leeftijd van 2 tot  $\leq$  10 jaar) met het syndroom van McCune-Albright (MAS). De primaire doelstelling was een evaluatie van de veiligheid en de efficiëntie van anastrozol 1 mg/dag bij patiënten met MAS. De efficiëntie van de studiebehandeling werd beoordeeld naar het percentage patiënten dat voldeed aan vooraf gespecificeerde criteria met betrekking tot vaginaal bloedverlies, botleeftijd en groeisnelheid. Er werd geen statistisch significante verandering van de frequentie van dagen met vaginaal bloedverlies tijdens behandeling waargenomen. Er waren geen klinisch significante veranderingen van het tannerstadium, het gemiddelde volume van de ovaria of het gemiddelde volume van de baarmoeder. Er werd geen statistisch significante verandering van de snelheid van toename van de botleeftijd tijdens behandeling waargenomen in vergelijking met de snelheid in het begin

van de studie. De groeisnelheid (in cm/jaar) was significant lager ( $p < 0,05$ ) van maand 0 tot maand 12 en van maand 7 tot maand 12 dan voor de start van de behandeling.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Anastrozol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentraties worden typisch bereikt binnen twee uur na toediening (in nuchtere toestand). Voedsel vermindert de snelheid licht, maar niet de mate van absorptie. De kleine verandering in de snelheid van absorptie zal allicht niet resulteren in een klinisch significant effect op de plasmaconcentraties in evenwichtstoestand bij inname van anastrozol tabletten eenmaal per dag. Ongeveer 90 tot 95% van de plasmaconcentraties van anastrozol in evenwichtstoestand wordt bereikt na 7 dagelijkse doses en er is een accumulatie met factor 3 tot 4. Er zijn geen aanwijzingen dat de farmacokinetische parameters van anastrozol afhangen van de tijd of de dosis.

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

### Distributie

Anastrozol wordt maar voor 40% gebonden aan plasmaproteïnen.

### Eliminatie

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

### Nier- of leverinsufficiëntie

De ogenschijnlijke klaring (CL/F) van anastrozol na orale toediening was ongeveer 30% lager bij vrijwilligers met een stabiele levercirrose dan bij vergelijkbare controlepersonen (studie 1033IL/0014). De plasmaconcentraties van anastrozol bij de vrijwilligers met levercirrose vielen echter binnen de concentraties die bij normale proefpersonen in andere studies werden gezien. De plasmaconcentraties van anastrozol die werden waargenomen in langetermijnstudies van de efficiëntie bij patiënten met leverinsufficiëntie lagen binnen de spreiding van plasmaconcentraties van anastrozol die werd gezien bij patiënten zonder leverinsufficiëntie.

De ogenschijnlijke klaring (CL/F) van anastrozol na orale toediening veranderde niet bij vrijwilligers met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min) in studie 1033IL/0018, wat strookt met het feit dat anastrozol hoofdzakelijk wordt geëlimineerd door metabolisme. De plasmaconcentraties van anastrozol die in langetermijnstudies van de werkzaamheid werden waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie, lagen binnen de spreiding van de plasmaconcentraties van anastrozol die werd gezien bij patiënten zonder nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden bij toediening van anastrozol (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Pediatrie patiënten

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

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

#### Acute toxiciteit

In dieronderzoek werd toxiciteit alleen waargenomen met hoge doses. In acute-toxiciteitsstudies bij knaagdieren was de mediane letale dosis van anastrozol hoger dan 100 mg/kg/dag per os en hoger dan 50 mg/kg/dag na intraperitoneale toediening. In een studie van de acute toxiciteit na orale toediening bij honden was de mediane letale dosis hoger dan 45 mg/kg/dag.

#### Chronische toxiciteit

In dieronderzoek werden bijwerkingen alleen gezien met hoge doses. Er werden studies van de toxiciteit bij herhaalde toediening uitgevoerd bij ratten en honden. In de toxiciteitsstudies werd geen dosis vastgesteld die geen effecten had, maar de effecten die werden waargenomen bij lage (1 mg/kg/dag) en middelmatige doses (honden 3 mg/kg/dag; ratten 5 mg/kg/dag), waren gerelateerd aan de farmacologische of enzym-inducerende eigenschappen van anastrozol en ze gingen niet gepaard met significante toxische of degeneratieve veranderingen.

#### Mutageniciteit

In genetisch-toxicologische studies werd aangetoond dat anastrozol niet mutageen of clastogeen is.

#### Reproductietoxiciteit

In een vruchtbaarheidsstudie kregen pas gespeende mannelijke ratten anastrozol 50 of 400 mg/l per os 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. De indices van paargedrag werden negatief beïnvloed in beide groepen. Een verminderde vruchtbaarheid werd alleen gezien met de dosering van 400 mg/l. De daling was van voorbijgaande aard: na een herstelperiode van 9 weken zonder behandeling waren alle parings- en vruchtbaarheidsparameters vergelijkbaar met de waarden in de controlegroep.

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 het product 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 rattenjongen die anastrozol 0,02 mg/kg/dag of meer hadden gekregen (van dag 17 van de zwangerschap tot dag 22 na de worp) was minder goed. Die effecten waren gerelateerd aan de farmacologische effecten van de verbinding op de worp. Er waren geen

bijwerkingen op het gedrag of het voortplantingsvermogen van de jongen van de eerste generatie die konden worden toegeschreven aan de toediening van anastrozol aan de moederdieren.

### Carcinogeniciteit

In een studie van twee jaar van het carcinogeen potentieel bij ratten werd een hogere incidentie van levertumoren en stromale baarmoederpoliepen waargenomen bij de wijfjesdieren en een hogere incidentie van schildklieradenomen bij de mannetjesdieren alleen bij toediening van de hoge dosering (25 mg/kg/dag). Die veranderingen traden op met een dosis die overeenstemt met een blootstelling die 100-maal hoger is dan het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld bij gebruik van therapeutische doseringen, en worden niet klinisch relevant geacht voor de behandeling van patiënten met anastrozol.

In een twee-jarige studie van het carcinogeen potentieel bij muizen werd inductie van goedaardige ovariumtumoren vastgesteld en waren er veranderingen van de incidentie van lymforeticulaire tumoren (minder histiocytaire sarcomen bij wijfjesdieren en hogere sterfte als gevolg van lymfomen). Die veranderingen worden beschouwd als zijnde effecten van remming van aromatase die specifiek zijn voor muizen, en worden niet klinisch relevant geacht bij de behandeling van patiënten met anastrozol.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern van de tablet:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Natriumzetmeelglycollaat (type A)

Magnesiumstearaat

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Hydroxypropylcellulose

Tabletomhulling:

Opadry II wit:

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Macrogol 4000

Titaandioxide (E 171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

ALU/PVC blisterverpakking:

5 jaar

HDPE-fles:

4 jaar

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

**ALU/PVC blisterverpakking:**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**HDPE-fles:**

Bewaren beneden 30°C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in ALU/PVC blisterverpakking en zitten in een doos of zijn verpakt in een HDPE-fles met een schroefdop van PP.

Blisterverpakking: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

Fles: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

Blisterverpakking: BE330967

HDPE-fles: BE445146

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2009

Datum van laatste verlenging: 09 februari 2018

**10 DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 07/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025