

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Anastrozole Teva 1 mg filmomhulde tabletten

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

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg anastrozole.

#### 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**

Anastrozole Teva is geïndiceerd voor de:

- Behandeling van hormoonreceptorpositieve gevorderde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen.
- Adjuvante behandeling van vroegtijdige invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen.
- Adjuvante behandeling van vroegtijdige invasieve hormoonreceptorpositieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die 2 tot 3 jaar adjuvant behandeld werden met tamoxifen.

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

##### Dosering

De aanbevolen dosis van anastrozole voor volwassenen inclusief ouderen is één tablet van 1 mg eenmaal per dag.

Voor postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve vroegtijdige invasieve borstkanker is de aanbevolen duur van de adjuvante endocriene behandeling 5 jaar.

## Speciale populaties

### *Pediatrische patiënten*

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

### *Nierfunctiestoornis*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een milde of matige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis moet de toediening van anastrozole met voorzichtigheid worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een milde leveraandoening. Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

## Wijze van toediening

Anastrozole Teva filmomhulde tabletten moeten oraal worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Anastrozole is gecontra-indiceerd bij

- zwangerschap of borstvoeding
- bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

### Algemeen

Anastrozole mag niet gebruikt worden bij premenopauzale vrouwen. De menopauze moet door biochemisch onderzoek (luteïniserend hormoon [LH], follikelstimulerend hormoon [FSH], en/of oestradiolspiegels) vastgesteld worden bij elke patiënt bij wie twijfel bestaat over de menopauzale status. Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van anastrozole met LHRH-analogen ondersteunen.

De gelijktijdige toediening van tamoxifen of oestrogenbevattende behandelingen met anastrozole moet vermeden worden omdat dit zijn farmacologische werking kan verminderen (zie rubriek 4.5 en 5.1).

### Effect op de botdichtheid

Aangezien anastrozole de circulerende oestrogenspiegels verlaagt, kan het een vermindering van de botdichtheid veroorzaken met een mogelijk verhoogd risico op fracturen tot gevolg (zie rubriek 4.8).

Bij vrouwen met osteoporose of een risico op osteoporose moet de botdichtheid gecontroleerd worden in het begin van de behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen. Indien nodig moet een behandeling of profylaxe van osteoporose gestart worden en deze moet zorgvuldig gecontroleerd worden. Het gebruik van specifieke behandelingen bijv. bisfosfonaten, kan het verder verlies van botmineralen dat veroorzaakt wordt door anastrozole bij postmenopauzale vrouwen, stoppen en kan overwogen worden (zie rubriek 4.8).

### Leverfunctiestoornis

Anastrozole werd niet onderzocht bij borstkankerpatiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. De blootstelling aan anastrozole kan toegenomen zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2); de toediening van anastrozole bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis moet voorzichtig gebeuren (zie rubriek 4.2). De behandeling moet gebaseerd zijn op een evaluatie van de voordelen en de risico's voor de individuele patiënt.

### Nierfunctiestoornis

Anastrozole werd niet onderzocht bij borstkankerpatiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De blootstelling aan anastrozole is niet toegenomen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30ml/min, zie rubriek 5.2); bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis moet de toediening van anastrozole voorzichtig gebeuren (zie rubriek 4.2).

### Pediatrische patiënten

Anastrozole wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten omdat de veiligheid en de werkzaamheid niet werden vastgesteld in deze groep van patiënten (zie rubriek 5.1).

Anastrozole mag niet gebruikt worden bij jongens met een groeihormoontekort als aanvulling op een groeihormoonbehandeling. In de belangrijkste klinische studie werd de werkzaamheid niet aangetoond en de veiligheid werd niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Aangezien anastrozole de estradiolspiegels verlaagt, mag anastrozole niet gebruikt worden bij meisjes met een groeihormoontekort als aanvulling op een groeihormoonbehandeling. Veiligheidsgegevens op lange termijn bij kinderen en adolescenten zijn niet beschikbaar.

### Hulpstof(fen)

#### *Lactose*

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

#### *Natrium*

Dit middel 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**

Anastrozole remt CYPs 1A2, 2C8/9 en 3A4 *in vitro*. Klinische studies met antipyrine en warfarine toonden aan dat anastrozole in een dosis van 1 mg het metabolisme van antipyrine en R- en S-warfarine niet in significante mate remde, wat erop wijst dat de gelijktijdige toediening van anastrozole met andere geneesmiddelen waarschijnlijk niet zal resulteren in klinisch significante geneesmiddeleninteracties gemedieerd door CYP enzymen.

De enzymen die het metabolisme van anastrozole mediëren, werden niet geïdentificeerd. Cimetidine, een zwakke, niet-specifieke remmer van CYP enzymen, had geen invloed op de plasmaconcentraties van anastrozole. Het effect van krachtige CYP remmers is niet bekend.

Een herziening van de veiligheidsdatabase van klinische studies leverde geen bewijs van klinisch significante interacties bij patiënten die naast anastrozole ook andere vaak voorgeschreven geneesmiddelen kregen. Er waren geen klinisch significante interacties met bisfosfonaten (zie rubriek 5.1).

De gelijktijdige toediening van tamoxifen of oestrogeenbevattende behandelingen met anastrozole moet vermeden worden omdat dit zijn farmacologische werking kan verminderen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van anastrozole bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Anastrozole is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

##### Borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van anastrozole tijdens de borstvoeding. Anastrozole is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

##### Vruchtbaarheid

De effecten van anastrozole op de vruchtbaarheid bij de mens werden niet bestudeerd. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Anastrozole heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Krachteloosheid en slaperigheid zijn echter gemeld bij gebruik van anastrozole en men dient voorzichtig te zijn bij het rijden of het bedienen van machines wanneer deze symptomen aanhouden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende tabel beschrijft de bijwerkingen afkomstig van klinische studies, post-marketing studies of spontane meldingen.

Tenzij anders gespecificeerd, werden de frequentiecategorieën berekend op basis van het aantal gerapporteerde bijwerkingen in een grote fase III studie die werd uitgevoerd bij 9366 postmenopauzale vrouwen met operabele borstkanker die gedurende 5 jaar een adjuvante behandeling kregen (de Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] studie).

De onderstaande bijwerkingen worden geklasseerd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC). De frequentieklassen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). De meest frequent gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn, opvliegers, misselijkheid, huiduitslag, artralgie, gewrichtsstijfheid, artritis en asthenie.

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

**Bijwerkingen volgens SOC en frequentie**

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie Hypercholesterolemie
	Soms	Hypercalciëmie (met of zonder een toename van bijschildklierhormoon)
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Slaperigheid Carpaal-tunnelsyndroom* Sensibele stoornissen (inclusief Paresthesie, smaakverlies en smaakvervorming)
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvliegers
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Diarree Braken
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Stijgingen van alkalisch fosfatase, alanine aminotransferase en aspartaat aminotransferase
	Soms	Stijgingen van gamma-GT en bilirubine; Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash
	Vaak	Uitdunnen van het haar (Alopecia) Allergische reacties
	Soms	Urticaria
	Zelden	Erythema multiforme Anafylactoïde reactie Cutane vasculitis (waaronder enkele meldingen van Henoch-Schönlein purpura) **
	Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom** Angio-oedeem**
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie/ gewrichtsstijfheid Artritis Osteoporose
	Vaak	Botpijn

		Myalgie
	Soms	Trigger finger (knipmesvinger)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Vaginale droogte Vaginale bloeding ***
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie

\* Gevallen van carpaal-tunnelsyndroom werden in grotere aantallen gemeld bij patiënten die in de klinische studies een behandeling met anastrozole kregen dan bij patiënten die een behandeling met tamoxifen kregen. De meerderheid van deze gevallen kwam echter voor bij patiënten met identificeerbare risicofactoren voor het ontwikkelen van de aandoening.

\*\* Omdat cutane vasculitis en purpura van Henoch-Schönlein niet werden waargenomen in ATAC, kunnen ze, op basis van de kleinste geschatte waarde, in de frequentiegroep 'zelden' ( $\geq 0,01\%$  en  $< 0,1\%$ ) worden ondergebracht.

\*\*\* Vaginale bloedingen zijn vaak gerapporteerd, met name bij patiënten met gevorderde borstkanker gedurende de eerste weken na het overschakelen van de voorafgaande hormonale therapie op behandeling met anastrozole. Indien de bloedingen aanhouden, dient dit verder te worden onderzocht.

Onderstaande tabel geeft de frequentie van vooraf gedefinieerde bijwerkingen in de ATAC studie, na een mediane follow-up van 68 maanden, ongeacht het oorzakelijk verband, gerapporteerd bij patiënten die de studie therapie ontvingen en tot 14 dagen na stopzetting van de studie therapie.

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

Bijwerkingen	Anastrozole (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Opvliegers	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Gewrichtspijn/stijfheid	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Gemoedsstoornissen	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Vermoeidheid/krachteloosheid	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nausea en braken	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturen	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturen van ruggengraat, heup of pols/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Pols/Collesfracturen	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturen van de ruggengraat	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%)
Ischemische cardiovasculaire aandoening	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Myocardinfarct	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Coronaire arteriële aandoening	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Myocardiale ischemie	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginaal verlies	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Elk veneus thrombo-embolisch accident	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Diepe veneuze trombosen, met inbegrip van PE (pulmonaire embolie)	48 (1,6%)	74 (2,4%)

Ischemische cerebrovasculaire accidenten	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriumkanker	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Een fractuurcijfer van 22 per 1000 patiënt-jaren en 15 per 1000 patiënt-jaren werd waargenomen voor de anastrozole en tamoxifen groep, respectievelijk, na een gemiddelde opvolging van 68 maanden.

Het waargenomen fractuurcijfer voor anastrozole is gelijkaardig aan de waarden die gerapporteerd werden bij postmenopauzale populaties van overeenkomstige leeftijd.

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

Het is niet vastgesteld of de incidenties van fracturen en osteoporose die waargenomen werden in ATAC bij patiënten die behandeld worden met anastrozole, wijzen op een beschermend effect van tamoxifen, een specifiek effect van anastrozole, 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

- **in België** via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be),
- en **in Luxemburg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) - Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

## 4.9 Overdosering

Er bestaat beperkte ervaring met gevallen van accidentele overdosering. In onderzoek bij dieren vertoonde anastrozole een lage acute toxiciteit.

Er is klinisch onderzoek uitgevoerd met verschillende doseringen van anastrozole, oplopend tot 60 mg bij eenmalige dosering bij gezonde mannelijke vrijwilligers en oplopend tot 10 mg per dag bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker; deze doseringen werden goed verdragen. Een eenmalige dosering van anastrozole 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. Als de patiënt alert is, mag braken opgewekt worden. Dialyse is mogelijk zinvol, omdat anastrozole 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: Enzym-inhibitoren.



ATC-code: L02B G03

### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Anastrozole is een krachtige 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 borstkanker.

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

Anastrozole heeft geen progestagene, androgene of oestrogene activiteit.

Dagelijkse doseringen van anastrozole oplopend tot 10 mg hebben geen enkel effect op cortisol of aldosteron uitscheiding, gemeten voor of na standaard adrenocorticotroop hormoon (ACTH) uitlokkingstesten. Om deze reden is het toedienen van corticoïdesupplementen niet nodig.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Gevorderde borstkanker*

##### *Behandeling in de eerste lijn bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker*

Twee dubbelblinde, gecontroleerde klinische studies met vergelijkbare design (Studie 1033IL/0030 en Studie 1033IL/0027) werden uitgevoerd om de werkzaamheid van anastrozole te evalueren in vergelijking met tamoxifen als eerstelijnsbehandeling voor hormoonreceptorpositieve of hormoonreceptor onbekende lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. In totaal 1021 patiënten werden gerandomiseerd om 1 mg anastrozole eenmaal per dag of 20 mg tamoxifen eenmaal per dag te krijgen. De primaire eindpunten van beide studies waren de tijd tot progressie van de tumor, het objectieve tumorrespons percentage, en de veiligheid.

Voor de primaire eindpunten toonde Studie 1033IL/0030 aan dat anastrozole een statistisch significant voordeel vertoonde ten opzichte van tamoxifen voor wat betreft de tijd tot progressie van de tumor (hazard ratio (HR) 1,42; 95% confidentie-interval (CI) [1,11; 1,82], mediane tijd tot progressie 11,1 en 5,6 maanden voor anastrozole en tamoxifen respectievelijk,  $p=0,006$ ); de objectieve tumorrespons percentages waren vergelijkbaar voor anastrozole en tamoxifen. Studie 1033IL/0027 toonde aan dat anastrozole en tamoxifen vergelijkbare tumorrespons percentages en tijd tot progressie van de tumor hadden. De resultaten van de secundaire eindpunten ondersteunden de resultaten van de primaire werkzaamheidseindpunten. Er waren te weinig sterfgevallen die optraden in de behandelingsgroepen van beide studies om conclusies te trekken over verschillen in de globale overleving.

##### *Behandeling in de tweede lijn bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker*

Anastrozole werd bestudeerd in twee gecontroleerde klinische studies (Studie 0004 en Studie 0005) bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker die progressie van de ziekte vertoonden na behandeling met tamoxifen voor gevorderde of vroegtijdige borstkanker. In totaal 764 patiënten werden gerandomiseerd om een enkele dagelijkse dosis van 1 mg of 10 mg anastrozole of megestrolacetaat 40 mg viermaal per dag te krijgen. De tijd tot progressie en de objectieve responspercentages 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 waren er geen significante

verschillen tussen de behandelingsarmen met betrekking tot één van de werkzaamheidsparameters.

*Adjuvante behandeling van vroegtijdige invasieve borstkanker voor hormoonreceptorpositieve patiënten*  
 In een grote fase III studie bij 9366 postmenopauzale vrouwen met operabele borstkanker behandeld gedurende 5 jaar (zie hieronder), bleek anastrozole statistisch superieur ten opzichte van tamoxifen wat betreft ziektevrije overleving. Een hogere graad van voordeel werd geobserveerd voor ziektevrije overleving in het voordeel van anastrozole ten opzichte van tamoxifen voor de prospectief gedefinieerde hormoonreceptorpositieve populatie.

**Tabel 3. ATAC eindpunten synthese: analyse op het einde van 5 jaar behandeling**

Werkzaamheid eindpunten	Aantal gebeurtenissen (frequentie)			
	Intention-to-treat populatie		Hormoon-receptor-positieve tumor status	
	Anastrozole (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozole (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
<b>Ziektevrije overleving<sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Relatief risico	0,87		0,83	
2-zijdig 95% CI	0,78 tot 0,97		0,73 tot 0,94	
p-waarde	0,0127		0,0049	
<b>Ziektevrije overleving op afstand<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Relatief risico	0,94		0,93	
2-zijdig 95% CI	0,83 tot 1,06		0,80 tot 1,07	
p-waarde	0,2850		0,2838	
<b>Tijd tot recidief<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Relatief risico	0,79		0,74	
2-zijdig 95% CI	0,70 tot 0,90		0,64 tot 0,87	
p-waarde	0,0005		0,0002	
<b>Tijd tot recidief op afstand<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Relatief risico	0,86		0,84	
2-zijdig 95% CI	0,74 tot 0,99		0,70 tot 1,00	
p-waarde	0,0427		0,0559	
<b>Contralaterale borst primair</b>	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	
<b>Algemene overleving<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Relatief risico	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 elk voorkomen van recidieven en wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een locoregionaal recidief, nieuwe contralaterale borstkanker, recidief op afstand

- of dood (om welke reden dan ook).
- b. Ziektevrije overleving op afstand wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een recidief op afstand of dood (om welke reden dan ook).
- c. Tijd tot recidief wordt gedefinieerd als het eerste optreden van een locoregionaal recidief, nieuwe contralaterale borstkanker, recidief op afstand of dood door borstkanker.
- d. Tijd tot recidief op afstand wordt gedefinieerd als het eerste optreden van recidief op afstand of dood door borstkanker.
- e. Aantal (%) patiënten die stierven.

De combinatie van anastrozole en tamoxifen toonde geen voordelen op het vlak van werkzaamheid in vergelijking met tamoxifen bij alle patiënten, alsook in de hormoonreceptorpositieve populatie. In de studie werd deze behandelingsarm stopgezet.

Uit een geactualiseerde follow-up met een mediane duur van 10 jaar bleek de langetermijnvergelijking van de behandelingseffecten van anastrozole in vergelijking met tamoxifen consistent te zijn met vroegere analyses.

Adjuvante behandeling van vroegtijdige invasieve borstkanker voor hormoonreceptorpositieve patiënten die adjuvant behandeld worden met tamoxifen.

In een fase III studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) bij 2579 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve vroegtijdige borstkanker die chirurgie ondergingen met of zonder radiotherapie en zonder chemotherapie (zie hieronder), was overschakeling naar anastrozole na 2 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen statistisch superieur wat betreft ziektevrije overleving in vergelijking met de patiënten die tamoxifen bleven innemen, na een gemiddelde opvolging van 24 maanden.

**Tabel 4. ABCSG 8 studie eindpunten en synthese resultaten**

Werkzaamheid eindpunten	Aantal gebeurtenissen (frequentie)	
	Anastrozole (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
<b>Ziektevrije overleving</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Relatief risico	0,67	
2-zijdig 95% CI	0,49 tot 0,92	
p-waarde	0,014	
<b>Tijd tot enig recidief</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Relatief risico	0,53	
2-zijdig 95% CI	0,35 tot 0,79	
p-waarde	0,002	
<b>Tijd tot recidief op afstand</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Relatief risico	0,52	
2-zijdig 95% CI	0,31 tot 0,88	
p-waarde	0,015	
<b>Nieuwe contralaterale borst kanker</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
2-zijdig 95% CI	0,19 tot 1,13	
p-waarde	0,090	

<b>Algemene overleving</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Relatief risico	0,96	
2-zijdig 95% CI	0,63 tot 1,46	
p-waarde	0,840	

Twee andere, gelijkaardige studies (GABG/ARNO 95 en ITA), waarvan één met patiënten die chirurgie en chemotherapie ondergingen, net als een gecombineerde analyse van ABCSG 8 en GABG/ARNO 95, ondersteunden deze resultaten.

Het anastrozole veiligheidsprofiel in deze 3 studies was in overeenkomst met het gekende veiligheidsprofiel vastgesteld bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve vroegtijdige borstkanker.

### Botdichtheid (BMD)

In de fase III/IV studie (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) werden 234 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve vroegtijdige borstkanker en een geplande behandeling met anastrozole 1 mg/dag gestratificeerd voor laag-, matig- en hoog-risico groepen in functie van hun bestaande risico op fragiliteitsfracturen. De primaire werkzaamheidsparameter was de analyse van de botdichtheid ter hoogte van de lumbale wervelzuil met DEXA scan. Alle patiënten kregen een behandeling met vitamine D en calcium. De patiënten in de laag-risicogroep kregen anastrozole alleen (N=42), de patiënten in de matig-risicogroep werden gerandomiseerd voor anastrozole plus risedronaat 35 mg eenmaal per week (N=77) of anastrozole plus placebo (N=77) en de patiënten in de hoog-risicogroep kregen anastrozole plus risedronaat 35 mg eenmaal per week (N=38). Het primaire eindpunt was de verandering van de botdichtheid ter hoogte van de lumbale wervelzuil na 12 maanden ten opzichte van de baseline.

De belangrijkste analyse na 12 maanden toonde aan dat de patiënten die reeds een matig tot hoog risico op fragiliteitsfracturen hadden, geen afname van hun botdichtheid vertoonden (bepaald op basis van de botdichtheid ter hoogte van de lumbale wervelzuil met DEXA scan) indien ze behandeld werden met anastrozole 1 mg/dag in combinatie met risedronaat 35 mg eenmaal per week. Bovendien werd een niet statistisch significante verlaging in BMD waargenomen in de laag-risicogroep die behandeld werd met anastrozole 1 mg/dag alleen. Deze bevindingen werden weerspiegeld in de secundaire werkzaamheidsvariabele, de verandering van de BMD ter hoogte van de totale heup na 12 maanden ten opzichte van de baseline.

Deze studie biedt het bewijs dat het gebruik van bisfosfonaten kan overwogen worden bij de behandeling van mogelijk botmineraalverlies bij postmenopauzale vrouwen met vroegtijdige borstkanker bij wie een behandeling met anastrozole is gepland.

### Pediatrische patiënten

Anastrozole is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten. De werkzaamheid werd niet vastgesteld in de bestudeerde pediatrie populaties (zie hieronder). Het aantal behandelde kinderen was te beperkt om betrouwbare conclusies te trekken met betrekking tot de veiligheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de potentiële langetermijneffecten van anastrozole 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 anastrozole in één of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten

met klein van gestalte vanwege groeihormoondeficiëntie (GHD), testotoxicose, gynaecomastie, en McCune-Albright syndroom (zie rubriek 4.2).

#### *Klein van gestalte vanwege groeihormoondeficiëntie*

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studie evalueerde 52 puberale jongens (van 11 tot en met 16 jaar) met GHD die gedurende 12 tot 36 maanden behandeld werden met anastrozole 1 mg/dag of placebo in combinatie met groeihormoon. Slechts 14 personen onder anastrozole voltooiden de periode van 36 maanden.

Er werd geen statistisch significant verschil ten opzichte van placebo waargenomen voor de groeigerelateerde parameters van de verwachte volwassen lengte, groei, lengte SDS (standaard deviatie score) en groeisnelheid. Definitieve groeigegevens waren niet beschikbaar. Hoewel het aantal behandelde kinderen te beperkt was om betrouwbare conclusies te trekken met betrekking tot de veiligheid, was er een verhoogd aantal fracturen en een trend naar een verminderde botdichtheid in de anastrozole arm in vergelijking met placebo.

#### *Testotoxicose*

Een open-label, niet-vergelijkende, multicentrische studie evalueerde 14 mannelijke patiënten (2 tot 9 jaar) met familiale, tot mannen beperkte vroegtijdige puberteit, ook bekend als testotoxicose, die behandeld werden met een combinatie van anastrozole en bicalutamide. De primaire doelstelling was de werkzaamheid en de veiligheid van deze combinatietherapie te evalueren over een periode van 12 maanden. Dertien van de 14 ingesloten patiënten beëindigden de 12 maanden combinatietherapie (één patiënt deed niet mee aan de follow-up). Er was geen significant verschil in groeisnelheid na 12 maanden behandeling, in vergelijking met de groeisnelheid tijdens de 6 maanden voor de inclusie in de studie.

#### *Gynaecomastie studies*

Studie 0006 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische studie bij 82 puberale jongens (van 11 tot en met 18 jaar) met gynaecomastie die al ten minste 12 maanden aanwezig was. Ze werden behandeld met anastrozole 1 mg/dag of dagelijks placebo gedurende maximaal 6 maanden. Er werd geen significant verschil waargenomen tussen de groep behandeld met anastrozole 1 mg en de placebogroep in het aantal patiënten die na 6 maanden behandeling een afname van 50% of meer van het totaal borstvolume hadden.

Studie 0001 was een open-label farmacokinetische studie met multiple dosissen van anastrozole 1 mg/dag bij 36 puberale jongens met gynaecomastie die minder dan 12 maanden aanwezig was. De secundaire doelstellingen waren de evaluatie van het aantal patiënten met een afname van het berekende volume gynaecomastie van beide borsten van minstens 50% ten opzichte van de baseline tussen dag 1 en na 6 maanden studiebehandeling, en de verdraagbaarheid door de patiënt en de veiligheid. Na 6 maanden werd een afname van 50% of meer van het totale borstvolume waargenomen bij 56% (20/36) van de jongens.

#### *McCune-Albright Syndroom studie*

Studie 0046 was een internationale, multicentrische, open-label exploratieve studie van anastrozole bij 28 meisjes (2 tot  $\leq$  10 jaar) met McCune-Albright Syndroom (MAS). De primaire doelstelling was de veiligheid en de werkzaamheid van anastrozole 1 mg/dag te evalueren bij patiënten met MAS. De werkzaamheid van de studiebehandeling was gebaseerd op het aantal patiënten dat voldeed aan de gedefinieerde criteria in verband met vaginale bloedingen, botleeftijd en groeisnelheid.

Er werd geen statistisch significante verandering waargenomen in de frequentie van dagen met

vaginaal bloedverlies tijdens de behandeling. Er waren geen klinisch significante veranderingen in Tanner stadia, gemiddeld ovariumvolume, of gemiddeld baarmoedervolume. Er werd geen statistisch significante verandering waargenomen in de snelheid van toename van de botleeftijd tijdens de behandeling in vergelijking met de snelheid tijdens de baseline. De groeisnelheid (in cm/jaar) was significant verminderd ( $p < 0,05$ ) van voor de behandeling tot een behandeling tussen 0 en 12 maanden en van voor de behandeling tot de tweede 6 maanden (maand 7 tot maand 12).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Anastrozole wordt snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties worden gewoonlijk bereikt binnen twee uur na toediening (na vasten). Indien anastrozole gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, wordt wel de absorptiesnelheid lichtjes verminderd, 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 anastrozole tabletten. Ongeveer 90 tot 95% van de "steady-state" plasmaconcentratie van anastrozole wordt bereikt na 7 dagelijkse doseringen en de accumulatie is 3- tot 4-maal. Er zijn geen aanwijzingen voor tijd- of dosisafhankelijkheid van farmacokinetische parameters van anastrozole.

De farmacokinetische parameters van anastrozole zijn onafhankelijk van de leeftijd bij postmenopauzale vrouwen.

### Distributie

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

### Eliminatie

Anastrozole wordt traag geëlimineerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 40 tot 50 uur. Anastrozole wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij postmenopauzale vrouwen waarbij minder dan 10% van de dosis binnen 72 uur na toediening onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. Metabolisme van anastrozole vindt plaats via N-dealkylering, hydroxylering en glucuronidering. De metabolieten worden voornamelijk via de urine uitgescheiden. Triazol, de belangrijkste metaboliet in plasma, remt aromatase niet.

### Nier- of leverfunctiestoornis

Na orale toediening was de schijnbare klaring (CL/F) van anastrozole ongeveer 30% lager bij vrijwilligers met stabiele levercirrose dan in een vergeleken controlegroep (Studie 1033IL/0014). De plasmaconcentraties van anastrozole bij de vrijwilligers met levercirrose lagen echter binnen het concentratiebereik dat in andere studies bij normale proefpersonen werd waargenomen. De plasmaconcentraties van anastrozole die waargenomen werden tijdens de langetermijnwerkzaamheid studies bij patiënten met een leverfunctiestoornis, lagen binnen het bereik van de plasmaconcentraties van anastrozole die waargenomen werden bij patiënten zonder leverfunctiestoornis.

Na orale toediening was de schijnbare klaring (CL/F) van anastrozole niet gewijzigd bij vrijwilligers met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR  $< 30$  ml/min) in Studie 1033IL/0018, wat overeenstemt met het feit dat anastrozole voornamelijk door metabolisatie wordt geëlimineerd. De plasmaconcentraties van anastrozole die waargenomen werden tijdens de langetermijnwerkzaamheidsstudies bij patiënten met een nierfunctiestoornis, lagen binnen het bereik van de plasmaconcentraties van anastrozole die waargenomen werden bij patiënten zonder nierfunctiestoornis.

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, moet de toediening van anastrozole voorzichtig gebeuren (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Pediatrische patiënten

Bij jongens met puberale gynaecomastie (10-17 jaar) werd anastrozole snel geabsorbeerd, uitgebreid verdeeld, en traag geëlimineerd met een halfwaardetijd van ongeveer 2 dagen. De klaring van anastrozole was lager bij meisjes (3-10 jaar) dan bij oudere jongens en de blootstelling was hoger. Anastrozole werd bij meisjes uitgebreid verdeeld en 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, reproductietoxiciteit binnen de geïndiceerde populatie.

#### Acute toxiciteit

Tijdens dierstudies werd toxiciteit alleen waargenomen in hoge dosissen. In onderzoek naar de acute toxiciteit bij knaagdieren was de gemiddelde letale dosis anastrozole 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 waargenomen in hoge dosissen. Er werd bij ratten en honden onderzoek gedaan naar de toxiciteit na meerdere doseringen. In onderzoek naar de toxiciteit van anastrozole 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 anastrozole, en gingen niet gepaard met significante toxische of degeneratieve veranderingen.

#### Mutageniciteit

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

#### Reproductieve toxicologie

In een vruchtbaarheidsstudie kregen spenende mannetjesratten 50 of 400 mg/l anastrozole 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. De paringsindexen werden negatief beïnvloed in beide dosisgroepen, terwijl een afname van de vruchtbaarheid alleen duidelijk was in een dosis van 400 mg/l. De reductie was voorbijgaand aangezien alle parameters op het gebied van paring en vruchtbaarheid vergelijkbaar waren met de waarden van de controlegroep na een behandelingsvrije herstelperiode van 9 weken.

Orale toediening van anastrozole bij vrouwelijke ratten veroorzaakte een hoge incidentie van infertiliteit bij een dosis van 1 mg/kg/dag en een verhoogd pre-implantatie verlies bij een dosis van 0,02 mg/kg/dag. Deze effecten deden zich voor bij klinisch relevante dosissen. Een effect bij de mens kan niet worden uitgesloten. Deze effecten hadden verband met de farmacologie van het middel en waren volledig omkeerbaar na 5 weken stopzetting van de behandeling.

Orale toediening van anastrozole bij 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

(vergrote placenta bij ratten en mislukken van de zwangerschap bij konijnen) hadden verband met de farmacologie van het middel.

De overleving van de nakomelingen van ratten die anastrozole 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 anastrozole.

#### Carcinogeniciteit

Bij een 2 jaar durend onderzoek naar de oncogeniciteit bij ratten bleek een verhoogde incidentie te bestaan van hepatische neoplasmen en uteriene stromale poliepen bij de vrouwtjes en thyroïdadenomen 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 anastrozole.

Een 2 jaar durend onderzoek naar de oncogeniciteit bij muizen resulteerde in het ontstaan van benigne ovariumtumoren en een verstoring van de incidentie van lymforeticulaire neoplasmen (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 anastrozole.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat (E572)  
Povidone 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**

Transparante PVC/PVdC aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

- 1, 14, 20, 28, 30, 30 (3x10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 en 300 filmomhulde tabletten
- ziekenhuisverpakking van 84 filmomhulde tabletten
- eenheidsverpakkingen 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**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

BE310511

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/12/2007  
Datum van laatste verlenging: 18/03/2010.

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

Datum van laatste herziening van de SKP: 06/2021.  
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 06/2021.