

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anastrozol acis® 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.

Sonstige Bestandteile:
92,75 mg Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Markierung „A1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Bei Patientinnen mit östrogenrezeptor-negativen Tumoren ist die Wirksamkeit von Anastrozol bisher nicht belegt, es sei denn, die Patientinnen haben zuvor bereits auf Tamoxifen angesprochen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene, einschließlich älterer Patientinnen

Einmal täglich eine Filmtablette Anastrozol acis 1 mg.

Kinder

Anastrozol acis 1 mg wird für die Anwendung bei Kindern aufgrund unzureichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion

Für Patientinnen mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patientinnen mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Anastrozol acis 1 mg ist kontraindiziert bei

- schwangeren und stillenden Frauen,
- Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min),
- Patientinnen mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen,
- Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Anastrozol oder einen der unter 6.1 angegebenen sonstigen Bestandteile.

Östrogenhaltige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Anastrozol acis 1 mg verabreicht werden, da sie deren pharmakologische Wirkung aufheben.

Gleichzeitige Behandlung mit Tamoxifen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anastrozol acis 1 mg wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen, da Unbe-

denklichkeit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Jungen mit GH-Mangel darf Anastrozol acis 1 mg nicht zusätzlich zu einer Wachstumshormonbehandlung angewendet werden. In der pivotalen klinischen Studie wurde die Wirksamkeit nicht gezeigt und die Unbedenklichkeit nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Da Anastrozol die Östradiolspiegel senkt, darf Anastrozol acis 1 mg bei Mädchen mit GH-Mangel nicht zusätzlich zu einer Wachstumshormonbehandlung angewendet werden. Es sind keine Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und bei Jugendlichen verfügbar.

Bei Patientinnen, deren Hormonstatus nicht eindeutig ist, sollte die Menopause biochemisch bestätigt werden.

Für Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung oder Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) liegen keine Daten vor, die eine sichere Anwendung von Anastrozol belegen.

Bei Frauen mit Osteoporose oder mit einem Osteoporoserisiko sollte zu Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen die Knochendichte, z. B. durch die DEXA Scanmethode, bestimmt werden. Dementsprechend sollte eine Behandlung oder Prophylaxe der Osteoporose begonnen und sorgfältig überwacht werden.

Es stehen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Anastrozol und LHRH-Analoga zur Verfügung. Diese Kombinationsbehandlung sollte außerhalb von klinischen Prüfungen nicht angewendet werden.

Da Anastrozol die endogenen Östrogenspiegel senkt, kann Anastrozol eine Reduktion der Knochendichte und ein eventuell damit verbundenes erhöhtes Frakturrisiko hervorrufen. Die Anwendung von Bisphosphonaten kann möglicherweise einen weiteren durch Anastrozol verursachten Verlust der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen verhindern und kann in Betracht gezogen werden.

Die Anwendung des Arzneimittels Anastrozol acis 1 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergebnisse von Interaktionsstudien mit Phenazon und Cimetidin deuten darauf hin, dass bei der gleichzeitigen Verabreichung von Anastrozol acis 1 mg und anderen Arzneimitteln keine klinisch relevanten, durch Cytochrom-P-450 vermittelten Wechselwirkungen zu erwarten sind.

Die Auswertung sicherheitsrelevanter Daten aus klinischen Studien ergab ebenfalls keine Hinweise auf klinisch signifikante Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig mit Anastrozol und anderen üblicherweise ver-

ordneten Arzneimitteln behandelt wurden. Es gab keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Bisphosphonaten (siehe Abschnitt 5.1).

Östrogenhaltige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Anastrozol acis 1 mg verabreicht werden, da sie dessen pharmakologische Wirkung aufheben.

Tamoxifen sollte nicht zusammen mit Anastrozol angewendet werden, da dies dessen pharmakologische Wirkung verringern kann (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Anastrozol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Anastrozol acis 1 mg Filmtabletten sind während der Schwangerschaft kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anastrozol in die Muttermilch übertritt. Anastrozol acis 1 mg Filmtabletten sind während der Stillzeit kontraindiziert (s. Abschnitt 4.3).

Fertilität

Der Einfluss von Anastrozol auf die menschliche Fertilität wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (s. Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Anastrozol acis 1 mg die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Während der Behandlung mit Anastrozol wurden jedoch Schwächegefühl und Somnolenz beobachtet, und solange diese Symptome bestehen, ist beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Soweit nicht anders angegeben, wurden die nachfolgenden Häufigkeiten anhand der berichteten Nebenwirkungen im Rahmen einer großen Phase III-Studie, die an 9366 postmenopausalen Frauen mit operablem Brustkrebs über 5 Jahre durchgeführt wurde, ermittelt (ATAC-Studie).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Da Anastrozol die endogenen Östrogenspiegel senkt, kann es eine Reduktion der Knochendichte hervorrufen und für einige Patientinnen das Risiko für Knochenbrüche erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt	Somnolenz, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Karpaltunnelsyndrom			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt	Durchfall, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Erbrechen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt	Haarausfall (Alopezie), überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Allergische Reaktionen	Urtikaria	Erythema multiforme, Anaphylaktische Reaktionen	Stevens-Johnson-Syndrom**, Angioödem**
Skellett-, Binde- und Knochen-erkrankungen	Gelenkschmerzen/-steifheit, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt		Schnellender Finger		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Hypercholesterinämie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt			
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt				
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung der alkalischen Phosphatase, ALT (Alaninaminotransferase) und AST (Aspartataminotransferase)	Erhöhte Werte von Gamma-GT und Bilirubin, Hepatitis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		trockene Scheide, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Vaginalblutungen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt*			

* Häufig wurde von Vaginalblutungen berichtet, und zwar vor allem bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in den ersten Wochen, nachdem die Patientinnen von einer bestehenden Hormontherapie auf Anastrozol umgestellt wurden. Wenn solche Blutungen anhalten, sollte eine weitere Abklärung erfolgen.

** Häufigkeit kann auf Basis der vorhandenen Daten nicht bestimmt werden.

Die Tabelle 2 auf Seite 3 zeigt die Häufigkeiten von vorher spezifizierten unerwünschten Ereignissen, die im Rahmen der ATAC-Studie auftraten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang bestand. Diese unerwünschten Ereignisse wurden bei Patientinnen während und bis zu 14 Tage nach Beendigung der Studie berichtet.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten betrug die Frakturrate in der Anastrozolgruppe 22 pro 1000 Patientenjahre und in der Tamoxifengruppe 15 pro 1000 Patientenjahre. Die für Anastrozol beobachtete Frakturrate ist ähnlich wie der Referenzbereich für gleichaltrige postmenopausale Frauen. Es wurde nicht untersucht, ob die im Rahmen der ATAC-Studie bei den mit Anastrozol behandelten Patientinnen beobachtete Fraktur- und Osteoporoserate eine protektive Wirkung von Tamoxifen, eine spezifische Wirkung von Anastrozol oder beides widerspiegelt.

Die Inzidenz für das Auftreten einer Osteoporose betrug 10,5 % bei Patientinnen, die mit Anastrozol behandelt wurden und 7,3 % bei Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen kaum klinische Erfahrungen mit versehentlicher Überdosierung vor. In Tierversuchen erwies sich die akute Toxizität von Anastrozol als gering.

In klinischen Studien mit Anastrozol in verschiedenen Dosierungen wurden gesunden männlichen Probanden Einzeldosen von bis zu 60 mg und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom von bis zu 10 mg täglich verabreicht; diese Dosierungen wurden gut vertragen. Eine Einzeldosis Anastrozol, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hat, ist nicht bekannt. Es gibt kein spezifisches Antidot, so dass die Behandlung symptomatisch erfolgen muss.

Bei der Behandlung einer Überdosierung muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass mehrere Arzneimittel eingenommen wurden. Wenn die Patientin bei Bewusstsein ist, sollte Erbrechen ausgelöst werden. Da Anastrozol keine hohe Proteinbindung besitzt, kann eine Dialyse von Nutzen sein. Darüber hinaus sind allgemein unterstützende Maßnahmen wie häufige

Kontrolle der Vitalfunktionen und eine enge Überwachung der Patientin angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzym-Inhibitoren

ATC-Code: L02B G03

Anastrozol ist ein potenter und hoch selektiver nicht-steroidaler Aromataseinhibitor. Bei postmenopausalen Frauen wird Östradiol in erster Linie im peripheren Gewebe durch die Umwandlung von Androstendion in Östron durch den Aromatase-Enzym-Komplex gebildet. Östron wird anschließend in Östradiol umgewandelt. Bei Frauen mit Brustkrebs ist der Nutzen einer Reduktion des zirkulierenden Östradiolspiegels erwiesen. Mit Hilfe eines hochempfindlichen Tests wurde nachgewiesen, dass bei postmenopausalen Frauen eine tägliche Dosis von 1 mg Anastrozol eine Östradiol-suppression von über 80 % bewirkte.

Anastrozol besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung.

Tabelle 2

Nebenwirkungen	Anastrozol (n = 3092)	Tamoxifen (n = 3094)
Hitzewallungen	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Gelenkschmerzen/-steifheit	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Stimmungsschwankungen	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Müdigkeit/Asthenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Übelkeit und Erbrechen	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Knochenbrüche	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Knochenbrüche der Wirbelsäule, Hüfte oder Handgelenk-/Colles-Frakturen	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Handgelenk-/Colles-Frakturen	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Knochenbrüche der Wirbelsäule	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Knochenbrüche der Hüfte	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakt	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginalblutungen	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ischämische kardiovaskuläre Erkrankungen	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Myokardinfarkt	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Koronare Herzkrankheit	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ischämie im Bereich des Myokards	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Fluor vaginalis	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Venöse Thromboembolien (gesamt)	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Tiefe Venenthrombosen einschließlich Lungenembolie	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriumkarzinome	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Tagesdosen von bis zu 10 mg Anastrozol zeigen keine Wirkung auf die Cortisol- oder Aldosteronsekretion, die vor oder nach einem ACTH-Belastungstest gemessen wurde. Eine Kortikoidsubstitution ist daher nicht erforderlich.

Pädiatrie

Anastrozol ist nicht für die Anwendung bei Kindern indiziert. Die Wirksamkeit wurde in den untersuchten pädiatrischen Patientengruppen nicht nachgewiesen (siehe unten). Die Anzahl der behandelten Kinder war zu gering, um zuverlässige Rückschlüsse auf die Unbedenklichkeit zu ziehen. Über potenzielle Langzeiteffekte einer Anastrozolbehandlung bei Kindern sind keine Daten verfügbar (siehe auch Abschnitt 5.3).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung aufgehoben, die Ergebnisse von Studien mit Anastrozol bei einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patientengruppe mit Kleinwuchs aufgrund GH-Mangel (GHD), Testotoxikose, Gynäkomastie und McCune-Albright-Syndrom einzureichen.

Kleinwuchs aufgrund GH-Mangel

Eine randomisierte, doppelt verblindete, multizentrische Studie evaluierte 52 pubertäre Jungen (im Alter von 11 bis einschließlich 16 Jahren) mit GHD, die über 12 bis 36 Monate mit Anastrozol 1 mg/Tag oder Placebo in Kombination mit Wachstumshormon behandelt wurden. Nur 14 Teilnehmer unter Anastrozol schlossen 36 Monate ab.

Nach 3 Jahren wurde festgestellt, dass Anastrozol die Knochenreife bei pubertären

Jungen unter Therapie mit Wachstumshormon statistisch signifikant verlangsamt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo bei den auf Wachstum bezogenen Parametern voraussichtliche adulte Größe, Größe, Standardabweichungen der Größe und Wachstumsgeschwindigkeit beobachtet. Daten zur endgültig erreichten Größe waren nicht verfügbar. Für zuverlässige Rückschlüsse auf die Unbedenklichkeit war die Anzahl der behandelten Kinder zu gering, jedoch traten im Vergleich zu Placebo im Anastrozol-Arm eine erhöhte Frakturrate und ein Trend zu verminderter Knochenmineraldichte auf.

Testotoxikose

Eine offene, nicht vergleichende, multizentrische Studie untersuchte 14 männliche Patienten (im Alter von 2 bis 9 Jahren) mit familiärer männlich-limitierter Pubertas praecox, auch als Testotoxikose bekannt, die mit einer Kombination von Anastrozol und Bicalutamid behandelt wurden. Das primäre Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombinationsbehandlung über 12 Monate. 13 der 14 teilnehmenden Patienten schlossen 12 Monate der Kombinationsbehandlung ab (ein Patient fiel aus der Beobachtung heraus). Nach 12 Behandlungsmonaten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Wachstumsrate, bezogen auf die Wachstumsrate während der 6 Monate vor dem Eintritt in die Studie.

Studien bei Jungen mit Gynäkomastie

Studie 0006 war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit 82 puber-

tierenden Jungen im Alter von 11 bis einschließlich 18 Jahren mit Gynäkomastie, die seit mehr als 12 Monaten bestand. Die Patienten wurden bis zu 6 Monate lang mit Anastrozol 1 mg/Tag oder Placebo behandelt. Zwischen der mit Anastrozol 1 mg behandelten Gruppe und der Placebogruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patienten, bei denen es nach 6 Monaten zu einer Reduktion des gesamten Brustvolumens um 50 % oder mehr gekommen war.

Studie 0001 war eine offene pharmakokinetische Studie mit Mehrfachdosierung von Anastrozol 1 mg/Tag bei 36 pubertierenden Jungen mit Gynäkomastie, die seit weniger als 12 Monaten bestand. Die Sekundärziele waren die Ermittlung des Anteils der Patienten mit einer Verringerung des Gynäkomastievolumens beider Brüste gemeinsam um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert an Tag 1 und nach 6 Monaten unter Studientherapie sowie die Verträglichkeit und Sicherheit.

In dieser Studie wurde eine Subpopulation von 25 Jungen ausgewählt, um die möglichen Vorteile von Anastrozol pharmakodynamisch zu untersuchen. Nach 6 Monaten wurde eine Abnahme des gesamten Brustvolumens um 50 % oder mehr bei 55,6 % (gemessen per Ultraschall) bzw. 77,8 % (gemessen mit einem Messschieber) dieser Jungen festgestellt (Beobachtungsdaten, zu diesen Ergebnissen wurde keine statistische Analyse erstellt).

Studie bei Mädchen mit McCune-Albright-Syndrom

Studie 0046 war eine internationale, multizentrische, offene exploratorische Studie mit Anastrozol bei 28 Mädchen (im Alter von 2 bis ≤ 10 Jahren) mit McCune-Albright-Syndrom (MAS). Das Primärziel war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Anastrozol 1 mg/Tag bei Patienten mit MAS. Die Wirksamkeit der Studienmedikation wurde gemessen an dem Anteil der Patientinnen, die die festgelegten Kriterien hinsichtlich vaginaler Blutungen, Knochenalter und Wachstumsgeschwindigkeit erfüllten.

Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung der Anzahl der Tage mit vaginalen Blutungen unter Therapie beobachtet. Es gab keine klinisch signifikanten Veränderungen bei den Tannerstadien, dem mittleren Ovarialvolumen oder dem mittleren Uterusvolumen. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung hinsichtlich der Zunahme des Knochenalters unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Die Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) war signifikant vermindert ($p < 0,05$) sowohl für den Zeitraum von Monat 0 bis Monat 12 als auch für den Zeitraum von Monat 7 bis Monat 12 bezogen auf die Zeit vor der Therapie. Bei 28 % der Patientinnen mit vorbestehenden vaginalen Blutungen kam es unter Therapie zu einer $\geq 50\%$ igen Abnahme der Anzahl der Blutungstage; bei 40 % traten über einen Zeitraum von 6 Monaten und bei 12 % von 12 Monaten gar keine Blutungen mehr auf.

Anastrozol acis® 1 mg Filmtabletten

Die Gesamtbewertung der unerwünschten Ereignisse bei Kindern unter 18 Jahren gab keinen Anlass zu Bedenken bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Anastrozol erfolgt rasch und maximale Plasmakonzentrationen werden üblicherweise innerhalb von 2 h (bei Nüchtereinnahme) erreicht. Nahrung verringert etwas die Geschwindigkeit, jedoch nicht das Ausmaß der Resorption. Es ist nicht zu erwarten, dass die geringe Veränderung der Resorptionsrate eine klinisch signifikante Wirkung auf die Steady-State-Plasmakonzentrationen bei einer 1-mal täglichen Gabe von 1 mg Anastrozol nach sich zieht. Nach 7 Tagen werden ungefähr 90–95 % der Anastrozol-Plasmakonzentration im Steady-State erreicht. Es gibt keine Hinweise auf eine Zeit- oder Dosisabhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter von Anastrozol.

Verteilung

Anastrozol wird nur zu 40 % an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Anastrozol wird langsam mit einer Plasmahalbwertszeit von 40–50 h ausgeschieden.

Die apparente Clearance von Anastrozol nach oraler Gabe lag bei Probanden mit stabiler Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion in dem Bereich, der bei gesunden Probanden beobachtet wurde.

Biotransformation

Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen extensiv metabolisiert, so dass weniger als 10 % der Dosis innerhalb von 72 h unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Metabolisierung von Anastrozol beruht auf N-Dealkylierung, Hydroxylierung und Glucuronidierung. Die Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden. Triazol, der Hauptmetabolit im Plasma und Urin, hemmt die Aromatase nicht.

Altersabhängigkeit der Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Anastrozol bei postmenopausalen Frauen ist unabhängig vom Alter.

Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen

Bei Jungen mit pubertärer Gynäkomastie wurde Anastrozol schnell resorbiert mit hoher systemischer Verfügbarkeit und langsam eliminiert, wobei die Halbwertszeit ca. 2 Tage betrug. Die Clearance von Anastrozol war bei Mädchen geringer als bei Jungen und die Konzentrationen waren höher. Anastrozol war bei Mädchen ebenfalls in hohem Maße systemisch verfügbar und wurde langsam eliminiert, wobei die Halbwertszeit ungefähr 0,8 Tage betrug.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischer Toxizität, Mutagenität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität ließen präklinische Daten kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen.

Akute Toxizität

In Tierstudien wurde eine Toxizität nur bei hohen Dosen beobachtet. In Studien zur akuten Toxizität an Nagetieren betrug die mittlere letale Dosis bei oraler Gabe > 100 mg/kg/Tag und bei intraperitonealer Gabe > 50 mg/kg/Tag. In einer Studie zur akuten Toxizität an Hunden betrug die mittlere letale Dosis bei oraler Gabe > 45 mg/kg/Tag. Der Sicherheitsabstand ist angemessen verglichen mit der therapeutischen Dosis beim Menschen.

Chronische Toxizität

In Tierstudien wurden unerwünschte Effekte nur bei hohen Dosen beobachtet. Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Anastrozol wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. In den Toxizitätsprüfungen wurde kein „No-Effekt“-Plasmaspiegel für Anastrozol ermittelt, die bei den niedrigen (1 mg/kg/Tag) und mittleren Dosen (3 mg/kg/Tag bei Hunden bzw. 5 mg/kg/Tag bei Ratten) beobachteten Wirkungen waren jedoch entweder auf die pharmakologischen oder auf die enzyminduzierenden Eigenschaften von Anastrozol zurückzuführen und gingen nicht mit signifikanten toxischen oder degenerativen Veränderungen einher. Der Sicherheitsabstand ist angemessen verglichen mit der therapeutischen Dosis beim Menschen.

Mutagenität

Mutagenitätsstudien zeigen, dass Anastrozol kein mutagenes oder klastogenes Potenzial besitzt.

Teratogenität

In einer Studie zur Fertilität erhielten frisch entwöhnte männliche Ratten oral über ihr Trinkwasser Dosen von 50 oder 400 mg/l Anastrozol über 10 Wochen. Die ermittelten mittleren Plasmakonzentrationen betragen 44,4 (± 14,7) ng/ml bzw. 165 (± 90) ng/ml. Das Paarungsverhalten war in beiden Dosierungsgruppen nachteilig beeinflusst, während eine Reduktion der Fertilität nur auf der 400-mg/l-Dosierungsebene offensichtlich wurde. Die Reduktion war vorübergehend, da alle Paarungs- und Fertilitätsparameter nach einer 9-wöchigen behandlungsfreien Erholungsperiode ähnlich den Werten in der Kontrollgruppe waren.

Die orale Verabreichung von Anastrozol an weibliche Ratten führte bei einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag zu einem erhöhten Auftreten von Infertilität und bei einer Dosierung von 0,02 mg/kg/Tag zu einem erhöhten Präimplantationsverlust. Diese Effekte traten in klinisch relevanten Dosen auf. Ein Effekt auf den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Effekte stehen in Bezug zur Pharmakologie des Wirkstoffes und waren vollständig reversibel nach einer 5-wöchigen Wirkstoff-Entzugsphase.

Die orale Verabreichung von Anastrozol in Dosierungen bis zu 1,0 mg/kg/Tag an trächtigen Ratten und bis zu 0,2 mg/kg/Tag an trächtige Kaninchen verursachte keine teratogenen Wirkung. Die beobachteten Wirkungen (Plazentavergrößerung bei Ratten und Totalresorptionen bei Kaninchen) standen in Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung der Substanz.

Die Überlebensrate der Jungen von Ratten, denen Anastrozol in Dosen von 0,02 mg/kg/Tag und mehr verabreicht worden war (vom 17. Tag der Gestation bis zum 22. Tag post partum), war reduziert. Diese Wirkung steht mit dem pharmakologischen Einfluss der Substanz auf den Geburtsvorgang im Zusammenhang. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf das Verhalten oder die Reproduktionsfähigkeit der ersten Nachwuchsgeneration beobachtet, die auf die Behandlung des Muttertieres mit Anastrozol zurückgeführt werden könnten.

Kanzerogenität

In einer 2-Jahres-Onkogenitätsstudie an Ratten führte nur die Gabe hoher Dosen (25 mg/kg/Tag) zu einem vermehrten Auftreten von Lebertumoren und Bindegewebspolypen des Uterus bei weiblichen Tieren sowie Schilddrüsenadenomen bei männlichen Tieren. Diese Veränderungen traten bei einer Dosis auf, die dem 100fachen der therapeutischen Dosen beim Menschen entspricht, und werden für die Behandlung von Patienten mit Anastrozol nicht als klinisch relevant angesehen.

Eine 2-Jahres-Onkogenitätsstudie an Mäusen führte zur Bildung benigner Ovarialtumoren und einer Störung in der Inzidenz lymphoretikulärer Neoplasmen (weniger histiozytäre Sarkome bei weiblichen Tieren und mehr Todesfälle infolge von Lymphomen). Diese Veränderungen werden bei der Maus als artspezifische Wirkungen der Aromatasehemmung und als nicht klinisch relevant für die Behandlung von Patienten mit Anastrozol angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon K-25
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Hydriertes Baumwollsaamenöl
Stärke, modifiziert (Mais)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 20, 28, 30, 84, 100 und 300 (Klinikpackung) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTER-
NEHMER**

acis Arzneimittel GmbH
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0
Telefax: 089/44 23 246 66
e-mail: info@acis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

69356.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZU-
LASSUNG/VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

12.03.2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin