Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AnastroHEXAL 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 62,49 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,02 mmol (0,47 mg) Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, runde und bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „A1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.
- Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.
- Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von AnastroHEXAL für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt 1-mal täglich eine 1-mg-Tablette.

Für postmenopausale Frauen mit hormonrezeptor-positivem frühem invasivem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dauer einer adjuvanten endokrinen Therapie 5 Jahre.

Spezielle Patientengruppen
Kinder und Jugendliche
AnastroHEXAL wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund unzureichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Für Patientinnen mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird keine Änderung der Dosis empfohlen. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte AnastroHEXAL mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Für Patientinnen mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Änderung der Dosis empfohlen. Bei Patientinnen mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
AnastroHEXAL wird eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

AnastroHEXAL ist kontraindiziert bei:
- schwangeren oder stillenden Frauen
- Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Anastrozol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Anastrozol sollte bei prämenopausalen Frauen nicht angewendet werden. Die Menopause sollte bei allen Patientinnen, deren menopausaler Status nicht eindeutig ist, biochemisch (Lutein-bildendes Hormon [LH], Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] und/oder Östradiol-Plasmaspiegel) nachgewiesen werden. Es gibt keine Daten, die eine Anwendung von Anastrozol mit LHRH-Analoga unterstützen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamoxifen oder Östrogen-haltigen Arzneimitteln und Anastrozol sollte vermieden werden, da dies die pharmakologische Wirkung von Anastrozol verringern kann (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Auswirkungen auf die Knochendichte

Da Anastrozol die endogenen Östrogen-Plasmaspiegel senkt, kann Anastrozol eine Reduktion der Knochendichte und ein eventuell damit verbundenes erhöhtes Frakturrisiko hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Frauen mit Osteoporose oder mit einem Osteoporoserisiko sollten zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung die Knochendichte überprüfen lassen. Wenn angezeigt, sollte eine Osteoporose-Behandlung oder -Prophylaxe begonnen und sorgfältig überwacht werden. Der Einsatz spezifischer Behandlungen, z. B. Bisphosphonate, kann möglicherweise einen weiteren durch Anastrozol verursachten Verlust der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen verhindern und könnte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Leberfunktion

Anastrozol wurde bei Brustkrebs-Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung kann die Anastrozol-Exposition erhöht sein (siehe Abschnitt 5.2); die Anwendung von Anastrozol bei Patientinnen mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Die Behandlung sollte auf einer Nutzen-Risiko-Abschätzung für jede einzelne Patientin basieren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Anastrozol wurde bei Brustkrebs-Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.
Die Anastrozol-Exposition ist bei Probanden mit einer schweren Nierenfunktionsstörung nicht erhöht (GFR<30 ml/min, siehe Abschnitt 5.2); bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anwendung von Anastrozol mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Anastrozol wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Jungen mit Wachstumshormonmangel sollte Anastrozol 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 Östradiol-Plasmaspiegel senkt, darf Anastrozol bei Mädchen mit Wachstumshormonmangel nicht zusätzlich zu einer Wachstumshormonbehandlung angewendet werden. Es sind keine Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und bei Jugendlichen verfügbar.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Die Anwendung des Arzneimittels AnastroHEXAL 1 mg Filmtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anastrozol inhibiert *in vitro* CYP1A2, 2C8/9 und 3A4. Klinische Studien mit Phenazon und Warfarin haben gezeigt, dass Anastrozol in einer Dosierung von 1 mg den Metabolismus von Phenazon und R- und S-Warfarin nicht signifikant inhibiert. Das deutet darauf hin, dass durch CYP-Enzyme vermittelte, klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Anastrozol mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich sind.

Die Enzyme, die am Metabolismus von Anastrozol beteiligt sind, wurden nicht identifiziert. Cimetidin, ein schwacher, unspezifischer Inhibitor der CYP-Enzyme, beeinflusste die Plasmakonzentrationen von Anastrozol nicht. Der Einfluss von potenten CYP-Inhibitoren ist nicht bekannt.

Eine Durchsicht der Sicherheitsdatenbank für klinische Studien ergab keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Wechselwirkung bei mit Anastrozol behandelten Patienten, die auch andere üblicherweise verordnete Arzneimittel erhielten. Es gab keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Bisphosphonaten (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von Tamoxifen oder Östrogen-haltigen Arzneimitteln und Anastrozol sollte vermieden werden, da dies die pharmakologische Wirkung von Anastrozol verringern kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Anastrozol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). AnastroHEXAL ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Anastrozol während der Stillzeit vor. AnastroHEXAL ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Die Auswirkungen von Anastrozol auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Anastrozol hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde über Asthenie und Somnolenz bei Anwendung von Anastrozol berichtet, und solange diese Symptome anhalten sollte das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen mit Vorsicht erfolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen auf, die in klinischen Studien, in Studien nach Markteinführung oder als Spontanberichte auftraten. Soweit nicht anders angegeben, wurden die Häufigkeiten berechnet anhand der berichteten Nebenwirkungen im Rahmen einer großen Phase-III-Studie, durchgeführt an 9.366 postmenopausalen Frauen mit operablem Brustkrebs, die über 5 Jahre adjuvant behandelt wurden (die Anastrozol Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC]-Studie).

Die nachstehend aufgelisteten Nebenwirkungen wurden nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC) angeordnet. Die Häufigkeitsgruppierungen sind nach folgender Vereinbarung festgelegt: 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). Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Übelkeit, Hautausschlag, Gelenkschmerzen/-steifheit, Arthritis und Asthenie.

Tabelle 1
Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Hypercholesterinämie
	Gelegentlich	Hyperkalzämie (mit oder ohne Erhöhung des Parathormons)
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Somnolenz Karpaltunnelsyndrom* Sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien, Geschmacksverlust und Geschmacksstörung)
	Nicht bekannt	Eingeschränktes Erinnerungsvermögen
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Trockenes Auge
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Durchfall Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der alkalischen Phosphatase,

		Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase
	Gelegentlich	Erhöhte Werte von Gamma-GT und Bilirubin Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
	Häufig	Haarausfall (Alopezie) Allergische Reaktionen
	Gelegentlich	Urtikaria
	Selten	Erythema multiforme Anaphylaktische Reaktion Kutane Vaskulitis (einschließlich einiger Berichte von Purpura Schoenlein-Henoch)**
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem
	Nicht bekannt	Lichenoider Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Gelenkschmerzen/-steifheit Arthritis Osteoporose
	Häufig	Knochenschmerzen Myalgie
	Gelegentlich	Schnellender Finger
	Nicht bekannt	Tendinitis Sehnenriss
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Trockene Scheide Vaginalblutungen ***
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie

* In klinischen Studien wurde bei Patientinnen, die mit Anastrozol behandelt wurden, eine größere Anzahl von Fällen eines Karpaltunnelsyndroms beobachtet als bei Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden. Die Mehrzahl dieser Fälle trat jedoch bei Patientinnen auf, die identifizierbare Risikofaktoren für die Entstehung dieser Erkrankung aufwiesen.

** Da kutane Vaskulitis und Purpura Schoenlein-Henoch im Rahmen der ATAC-Studie nicht beobachtet wurden, kann die Häufigkeitskategorie

für diese Ereignisse als „selten“ betrachtet werden (≥ 0,01 % und < 0,1 %), basierend auf dem schlechtesten Wert der Punktschätzung.

*** Häufig wurde von Vaginalblutungen berichtet, vor allem bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs in den ersten Wochen nach Umstellung von einer bestehenden Hormontherapie auf Anastrozol. Wenn die Blutungen anhalten, sollte eine weitere Abklärung erwogen werden.

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten von vorher spezifizierten unerwünschten Ereignissen, die nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten im Rahmen der ATAC-Studie auftraten, unabhängig davon, ob ein Kausalzusammenhang bestand. Die unerwünschten Ereignisse wurden bei Patientinnen während und bis zu 14 Tagen nach Beendigung der Studientherapie beobachtet.

Tabelle 2
Vorher spezifizierte unerwünschte Ereignisse im Rahmen der ATAC-Studie

Unerwünschte Ereignisse	**Anastrozol (N=3.092)**	**Tamoxifen (N=3.094)**
Hitzewallungen	1.104 (35,7 %)	1.264 (40,9 %)
Gelenkschmerzen/-steifheit	1.100 (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 %)

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten wurde eine Frakturrate in der Anastrozol-Gruppe von 22 pro 1.000 Patientenjahre bzw. in der Tamoxifen-Gruppe von 15 pro 1.000 Patientenjahre

beobachtet. Die für Anastrozol beobachtete Frakturrate ist ähnlich wie der Referenzbereich, der bei der postmenopausalen Bevölkerung derselben Altersgruppe beobachtet wurde.
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.

Es wurde nicht festgestellt, 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte 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 erhielten gesunde männliche Probanden Einzeldosen von bis zu 60 mg und postmenopausale Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs von bis zu 10 mg täglich; diese Dosierungen wurden gut vertragen. Eine Einzeldosis Anastrozol, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hat, wurde nicht ermittelt. Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung, und die Behandlung muss symptomatisch erfolgen.

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. Allgemein unterstützende Maßnahmen, darunter häufige Kontrolle der Vitalfunktionen und eine enge Überwachung der Patientin sind angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Aromatase-Inhibitoren
ATC-Code: L02B G03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Anastrozol ist ein potenter, hoch selektiver, nichtsteroidaler Aromataseinhibitor. Bei postmenopausalen Frauen wird Östradiol hauptsächlich im peripheren Gewebe, durch eine von der Aromatase katalysierte enzymatische Umwandlung von Androstendion zu Östron, gebildet. Anschließend wird Östron in Östradiol umgewandelt. Bei Frauen mit Brustkrebs ist der Nutzen einer Verringerung von zirkulierendem Östradiol im Plasma erwiesen. Mit Hilfe einer hochempfindlichen Methode wurde nachgewiesen, dass die tägliche Gabe von 1 mg Anastrozol den Östradiol-Spiegel bei postmenopausalen Frauen um mehr als 80 % senkt.

Anastrozol besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung.

Messungen vor und nach einem Standardbelastungstest zum Nachweis von Adrenokortikotropin (ACTH-Belastungstest) zeigen, dass Dosen von bis zu 10 mg Anastrozol pro Tag keinerlei Einfluss auf die Sekretion von Cortisol und Aldosteron haben. Eine Kortikoid-Substitution ist daher nicht erforderlich.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Fortgeschrittener Brustkrebs

Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs
Um die Wirksamkeit von Anastrozol verglichen mit Tamoxifen als Erstlinientherapie gegen hormonrezeptor-positiven oder hormonrezeptor-unbekannten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen zu untersuchen, wurden zwei doppelblinde, kontrollierte Studien mit gleichem Design (Studie 1033IL/0030 und Studie 1033IL/0027) durchgeführt. Insgesamt wurden 1.021 Patientinnen randomisiert, die einmal täglich 1 mg Anastrozol oder einmal täglich 20 mg Tamoxifen erhielten. Die primären Endpunkte für beide Studien waren Zeit bis zur Tumorprogression, objektive Ansprechrate des Tumors und Unbedenklichkeit.

Hinsichtlich der primären Endpunkte zeigte Studie 1033IL/0030, dass Anastrozol in Bezug auf Tumorprogression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Tamoxifen hatte (Hazard Ratio (HR) 1,42, 95 % Konfidenzintervall (KI) [1,11, 1,82], mittlere Zeit bis zur Progression 11,1 und 5,6 Monate für Anastrozol bzw. Tamoxifen, p=0,006); objektive Ansprechraten des Tumors waren bei Anastrozol und Tamoxifen gleich. Die Studie 1033 IL/0027 zeigte, dass sich Anastrozol und Tamoxifen in Bezug auf Ansprechraten des Tumors und Zeit bis zur Tumorprogression gleich verhielten. Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte unterstützten die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsendpunkte. Innerhalb aller Behandlungsgruppen beider Studien traten zu wenige Todesfälle auf, um Schlussfolgerungen zu Unterschieden bezüglich des Gesamtüberlebens zu ziehen.

Zweitlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs
In zwei kontrollierten klinischen Studien (Studie 0004 und Studie 0005) wurde Anastrozol an postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht, bei denen eine Krankheitsprogression nach einer

Behandlung mit Tamoxifen gegen entweder fortgeschrittenen oder frühen Brustkrebs auftrat. Insgesamt wurden 764 Patientinnen randomisiert, die entweder eine Tageseinzeldosis von 1 mg bzw. 10 mg Anastrozol oder 40 mg Megestrolacetat 4-mal täglich erhielten. Primäre Wirksamkeitsvariablen waren Zeit bis zur Progression und objektive Ansprechraten. Die Rate der verlängerten (mehr als 24 Wochen) Stabilität der Erkrankung, die Progressionsrate und die Überlebenszeit wurden ebenfalls berechnet. Beide Studien ergaben hinsichtlich aller Wirksamkeitsparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Adjuvante Behandlung des frühen invasiven Brustkrebses bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus

In einer großen Phase-III-Studie mit 9.366 postmenopausalen Patientinnen mit operablem Brustkrebs, die über 5 Jahre behandelt worden waren (siehe unten), zeigte sich Anastrozol gegenüber Tamoxifen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben statistisch überlegen. Ein größerer Nutzen von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens wurde für eine prospektiv definierte Population mit positivem Hormonrezeptorstatus beobachtet.

Tabelle 3
ATAC Zusammenfassung der Endpunkte: Abschlussanalyse nach 5 Behandlungsjahren

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	**Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)**			
	Intention-to-Treat Population		**hormonrezeptor-positiver Tumorstatus**	
	Anastrozol (N=3.125)	**Tamoxifen (N=3.116)**	**Anastrozol (N=2.618)**	**Tamoxifen (N=2.598)**
Krankheitsfreies Überleben[a]	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard Ratio	0,87		0,83	
zweiseitiges 95 %-KI	0,78 - 0,97		0,73 - 0,94	
p-Wert	0,0127		0,0049	
Fernmetastasen-freies Überleben[b]	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard Ratio	0,94		0,93	
zweiseitiges 95 %-KI	0,83 - 1,06		0,80 - 1,07	
p-Wert	0,2850		0,2838	
Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung[c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard Ratio	0,79		0,74	

zweiseitiges 95 %-KI	0,70 - 0,90		0,64 - 0,87	
p-Wert	0,0005		0,0002	
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen[d]	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard Ratio	0,86		0,84	
zweiseitiges 95 %-KI	0,74 - 0,99		0,70 - 1,00	
p-Wert	0,0427		0,0559	
Auftreten eines Primärtumors in der kontralateralen Brust	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds Ratio	0,59		0,47	
zweiseitiges 95 %-KI	0,39 - 0,89		0,30 - 0,76	
p-Wert	0,0131		0,0018	
Gesamtüberlebenszeit[e]	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard Ratio	0,97		0,97	
zweiseitiges 95 %-KI	0,85 - 1,12		0,83 - 1,14	
p-Wert	0,7142		0,7339	

a Krankheitsfreies Überleben umfasst alle Rezidive und ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten lokaler Rezidive, bis zum erstmaligen Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses, bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).

b Fernmetastasenfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).

c Die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten lokoregionärer Rezidive, bis zum erstmaligen Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses, bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Brustkrebs.

d Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Brustkrebs.

e Anzahl (%) der verstorbenen Patientinnen.

Die Kombinationsbehandlung mit Anastrozol und Tamoxifen verglichen mit Tamoxifen allein zeigte bei allen Patientinnen, ebenso wie bei der Population mit positivem Hormonrezeptorstatus, hinsichtlich Wirksamkeit keine Vorteile. Dieser Behandlungsarm der Studie wurde geschlossen.

Ein Langzeitvergleich im Rahmen einer aktualisierten Nachbeobachtungszeit von im Mittel 10 Jahren zeigte, dass die Behandlungsergebnisse von Anastrozol verglichen mit Tamoxifen mit vorhergehenden Analysen übereinstimmten.

Adjuvante Behandlung des frühen invasiven Brustkrebses bei Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Tumorstatus, die mit Tamoxifen adjuvant behandelt wurden

Eine Phase-III-Studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) an 2.579 postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem, frühem Brustkrebs, die einer Operation mit oder ohne Radiotherapie, aber keiner Chemotherapie unterzogen wurden (siehe unten), ergab, dass nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten der Wechsel zu Anastrozol nach 2 Jahren adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen der Weiterbehandlung mit Tamoxifen statistisch überlegen war.

Tabelle 4
Zusammenfassung der Endpunkte und Ergebnisse der ABCSG 8-Studie

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	**Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)**	
	Anastrozol (N=1.297)	**Tamoxifen (N=1.282)**
Krankheitsfreies Überleben	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard Ratio	0,67	
zweiseitiges 95 %-KI	0,49 - 0,92	
p-Wert	0,014	
Zeit bis zu jedem Rezidiv	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard Ratio	0,53	
zweiseitiges 95 %-KI	0,35 - 0,79	
p-Wert	0,002	
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen	22 (1,7)	41 (3,2)
Hazard Ratio	0,52	
zweiseitiges 95 %-KI	0,31 - 0,88	
p-Wert	0,015	
Primärtumor in der kontralateralen Brust	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds Ratio	0,46	
zweiseitiges 95 %-KI	0,19 - 1,13	
p-Wert	0,090	
Gesamtüberleben	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard Ratio	0,96	
zweiseitiges 95 %-KI	0,63 - 1,46	
p-Wert	0,840	

Zwei weitere ähnliche Studien (GABG/ARNO 95 und ITA), von denen in einer Studie die Patientinnen einer Operation und einer Chemotherapie unterzogen wurden, sowie eine kombinierte Analyse der Studien ABCSG 8 und GABG/ARNO 95 unterstützten diese Ergebnisse.

Das Sicherheitsprofil von Anastrozol in diesen 3 Studien war übereinstimmend mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem, frühem Brustkrebs.

Knochendichte (Bone mineral density, BMD)

In der Phase-III/IV-Studie (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) wurden 234 postmenopausale Frauen mit hormonrezeptor-positivem, frühem Brustkrebs, die für eine Behandlung mit 1 mg Anastrozol/Tag vorgesehen waren, entsprechend ihrem Frakturrisiko in drei Gruppen mit jeweils niedrigem, mittlerem und hohem Risiko stratifiziert. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Analyse der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit Hilfe von DEXA-Scans. Alle Patientinnen erhielten eine Therapie mit Vitamin D und Calcium. Die Patientinnen in der Gruppe mit niedrigem Risiko erhielten ausschließlich Anastrozol (N=42). Die Patientinnen in der Gruppe mit mittlerem Risiko wurden randomisiert und erhielten entweder Anastrozol plus Risedronat 35 mg einmal wöchentlich (N=77) oder Anastrozol plus Placebo (N=77). Die Patientinnen in der Gruppe mit hohem Risiko erhielten Anastrozol plus Risedronat 35 mg einmal wöchentlich (N=38). Der primäre Endpunkt war die Abweichung vom Ausgangswert der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten.

Die Hauptanalyse nach 12 Monaten hat gezeigt, dass es bei den Patientinnen, bei denen bereits ein mittleres bis hohes Frakturrisiko bestand, nicht zu einer Verringerung der Knochendichte kam, wenn die Patientinnen mit Anastrozol 1 mg/Tag in Kombination mit Risedronat 35 mg einmal wöchentlich behandelt wurden (ermittelt anhand der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit Hilfe von DEXA-Scans). Darüber hinaus wurde in der mit Anastrozol 1 mg/Tag allein behandelten Gruppe mit geringem Risiko eine statistisch nicht signifikante Abnahme der BMD beobachtet. Diese Befunde spiegelten sich wider in der sekundären Wirksamkeitsvariablen, der Veränderung der gesamten BMD der Hüfte nach 12 Monaten zum Ausgangswert.

Diese Studie belegt, dass bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs im frühen Stadium, die mit Anastrozol behandelt werden sollen, der Einsatz von Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden könnte, um einem möglichen Knochendichteverlust entgegenzuwirken.

Kinder und Jugendliche
Anastrozol ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen 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 Anastrozol-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen 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 von Mangel an Wachstumshormon (growth hormone deficiency, GHD), Testotoxikose, Gynäkomastie und McCune-Albright-Syndrom einzureichen (siehe Abschnitt 4.2).

Kleinwuchs aufgrund von Wachstumshormonmangel

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie evaluierte 52 pubertierende 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.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo bei den auf Wachstum bezogenen Parametern voraussichtliche adulte Körpergröße, Körpergröße, SDS (standard deviation score) der Körpergröße 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 in der mit Anastrozol behandelten Gruppe 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. Dreizehn der 14 teilnehmenden Patienten schlossen 12 Monate der Kombinationsbehandlung ab (ein Patient fiel aus der Nachbeobachtung 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.

Gynäkomastie-Studien
Studie 0006 war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit 82 pubertierenden Jungen (im Alter von 11 bis einschließlich 18 Jahren) mit einer seit mehr als 12 Monaten bestehenden Gynäkomastie, die bis zu 6 Monate lang mit Anastrozol 1 mg/Tag oder Placebo behandelt wurden. Zwischen der mit Anastrozol 1 mg behandelten Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patienten, bei denen es nach 6 Monaten Behandlung 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 aus beiden Brüsten gemeinsam berechneten Gynäkomastievolumens um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert am Tag 1 und nach 6 Monaten unter Studientherapie, sowie die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit. Nach 6 Monaten wurde eine Abnahme des gesamten Brustvolumens um 50 % oder mehr bei 56 % (20/36) dieser Jungen festgestellt.

McCune-Albright-Syndrom-Studie
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 Unbedenklichkeit 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 Vaginalblutungen, Knochenalter und Wachstumsgeschwindigkeit erfüllten. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung der Anzahl der Tage mit Vaginalblutungen 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. Bezogen auf die Zeit vor der Therapie war die Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) signifikant vermindert ($p < 0,05$), sowohl für den Zeitraum von Monat 0 bis Monat 12 als auch für den Zeitraum der zweiten 6-Monats- Periode (von Monat 7 bis Monat 12).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Die Resorption von Anastrozol geschieht schnell und maximale Plasmakonzentrationen werden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden (bei Nüchterneinnahme) erzielt. Nahrung führt zu einer geringfügigen Verzögerung der Resorptionsrate, beeinflusst jedoch nicht deren Ausmaß. Diese geringfügige Verzögerung der Resorptionsrate lässt bei einmal täglicher Einnahme von Anastrozol-Filmtabletten keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Anastrozol-Plasmakonzentration im *Steady state* erwarten. Nach 7 Tagesdosen werden ca. 90 bis 95 % der Anastrozol-Plasmakonzentration im *Steady state* erreicht und die Akkumulation ist 3- bis 4-fach. Es gibt keine Hinweise auf eine Zeit- oder Dosisabhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter von Anastrozol.

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

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Anastrozol beträgt nur 40 %.

Elimination
Anastrozol wird langsam eliminiert, wobei die Plasmaeliminationshalbwertszeit 40 bis 50 Stunden beträgt. Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen extensiv metabolisiert, so dass weniger als 10 % der Dosis innerhalb von 72 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Metabolisierung von Anastrozol erfolgt durch N-Desalkylierung, Hydroxylierung und Glukuronidierung. Die Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden. Triazol, der Hauptmetabolit im Plasma, hemmt die Aromatase nicht.

<u>Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion</u>
Bei Probanden mit stabiler Leberzirrhose war die apparente Clearance (CL/F) von Anastrozol nach oraler Anwendung ungefähr 30 % niedriger

als in einer entsprechenden Kontrollgruppe (Studie 1033IL/0014). Die Plasmakonzentrationen von Anastrozol bei Probanden mit Leberzirrhose lagen jedoch im Bereich von Konzentrationen, die bei gesunden Probanden in anderen Studien beobachtet wurden. Die Plasmakonzentrationen von Anastrozol, die bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung im Rahmen von Langzeitstudien zur Wirksamkeit gemessen wurden, lagen im Bereich der Anastrozol-Plasmakonzentrationen, die bei Patientinnen ohne Leberfunktionsstörung beobachtet wurden.

Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) war in Studie 1033IL/0018 die apparente Clearance (CL/F) von Anastrozol nach oraler Anwendung unverändert. Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass Anastrozol hauptsächlich durch Metabolismus eliminiert wird. Die Plasmakonzentrationen von Anastrozol, die bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung im Rahmen von Langzeitstudien zur Wirksamkeit gemessen wurden, lagen im Bereich der Anastrozol-Plasmakonzentrationen, die bei Patientinnen ohne Nierenfunktionsstörung beobachtet wurden. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte Anastrozol mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche
Bei Jungen mit pubertärer Gynäkomastie (10-17 Jahre) wurde Anastrozol schnell resorbiert, war in hohem Maße systemisch verfügbar und wurde langsam eliminiert, wobei die Halbwertzeit ca. 2 Tage betrug. Die Clearance von Anastrozol war bei Mädchen (3-10 Jahre) geringer als bei den älteren Jungen und die Exposition war höher. Anastrozol war bei Mädchen ebenfalls in hohem Maße systemisch verfügbar und wurde langsam eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten, die auf konventionellen pharmakologischen Studien zur Unbedenklichkeit, zur Toxizität bei wiederholten Dosen, zur Genotoxizität, zu karzinogenem Potenzial und zur Reproduktionstoxizität bei der angezeigten Population basieren, zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen.

Akute Toxizität
In tierexperimentellen Studien wurde Toxizität nur in hohen Dosierungen beobachtet. In Studien zur akuten Toxizität bei Nagetieren betrug die mittlere letale Anastrozol-Dosis bei oraler Gabe mehr als 100 mg/kg/Tag und bei intraperitonealer Gabe mehr als 50 mg/kg/Tag. In einer Studie zur akuten Toxizität bei Hunden betrug die mittlere letale Dosis bei oraler Gabe mehr als 45 mg/kg/Tag.

Chronische Toxizität
In tierexperimentellen Studien wurde Toxizität nur in hohen Dosierungen beobachtet. Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Im Rahmen der Toxizitätsstudien wurde kein No-effect level (Dosierung ohne Wirkung) für Anastrozol ermittelt, jedoch waren 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 entweder auf die pharmakologischen oder auf die enzyminduzierenden Eigenschaften

von Anastrozol zurückzuführen und gingen nicht mit signifikanten toxischen oder degenerativen Veränderungen einher.

Mutagenität
Genotoxizitätsstudien zeigen, dass Anastrozol kein mutagenes oder klastogenes Potenzial besitzt.

Reproduktionstoxizität
In einer Fertilitätsstudie erhielten frisch entwöhnte männliche Ratten oral über ihr Trinkwasser Dosen von 50 oder 400 mg/l Anastrozol über 10 Wochen. Die ermittelten mittleren Plasmakonzentrationen betrugen 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 Fertilitäts-Parameter nach einer 9-wöchigen behandlungsfreien Erholungsperiode ähnlich den Werten in der Kontrollgruppe waren.

Die orale Gabe von Anastrozol an weibliche Ratten führte bei einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag zu einem hohen 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 Wirkstoffs und waren nach einer 5-wöchigen Wirkstoff-Entzugsphase vollständig reversibel.

Die orale Gabe von Anastrozol in Dosierungen bis zu 1,0 mg/kg/Tag an trächtige Ratten und bis zu 0,2 mg/kg/Tag an trächtige Kaninchen hatte keine teratogene Wirkung. Die beobachteten Wirkungen (Vergrößerung der Plazenta bei Ratten und Abbruch der Trächtigkeit bei Kaninchen) standen im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung der Substanz.

Die Überlebensrate der Jungtiere von Ratten, denen Anastrozol in Dosen von 0,02 mg/kg/Tag und mehr verabreicht worden war (vom 17. Tag der Schwangerschaft 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 Stromapolypen des Uterus bei weiblichen Tieren sowie Schilddrüsenadenomen bei männlichen Tieren. Diese Veränderungen traten bei einer Dosis auf, die dem 100-Fachen 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
- Mikrokristalline Cellulose
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Hyprolose

Filmüberzug
- Lactose-Monohydrat
- Hypromellose
- Macrogol 4000
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC-Blisterpackung: 5 Jahre
HDPE-Flasche: 4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/Aluminium-Blister
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

HDPE Behälter
Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung oder HDPE Behälter

Packungsgrößen zu 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 und 100 Filmtabletten

Kalenderpackungen mit 28 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

68786.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juni 2009

Datum der Verlängerung der Zulassung: 09. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig