Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anastromin® 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 93 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis von Anastromin für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1-mg-Tablette.

Kinder und Jugendliche
Anastromin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit 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 Anastromin 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
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwangere oder stillende Frauen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein
Anastromin 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 Anastromin mit LHRH-Analoga unterstützen.

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Anastromin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Jungen mit Wachstumshormonmangel sollte Anastromin 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 Anastromin 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 Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Anastromin nicht einnehmen.

Die Anwendung von Anastromin 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 Anastromin 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 Anastromin sollte vermieden werden, da dies die pharmakologische Wirkung von Anastromin verringern kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

Fertilität
Die Auswirkungen von Anastromin 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

Anastromin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings wurde über Asthenie und Somnolenz bei Anwendung von Anastromin 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).

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Übelkeit, Hautausschlag, Gelenkschmerzen/-steifheit, Arthritis und Asthenie.

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

Nebenwirkungen nach SOC und Häufigkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Hypercholesterinämie
	Gelegentlich	Hypercalcämie (mit oder ohne Erhöhung des Parathormons)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Somnolenz Karpaltunnelsyndrom* Sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien, Geschmacksverlust und Geschmacksstörung)
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
Erkankungen 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
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Gelenkschmerzen/-steifheit Arthritis Osteoporose
	Häufig	Knochenschmerzen Myalgie
	Gelegentlich	Schnellender Finger
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 2 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 Tage 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 %)
Katarakte	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Vaginalblutung	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 PE (pulmonale Embolie)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumkrebs	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 dem 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 anzuzeigen:

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

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 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: Enzyminhibitoren, ATC-Code: L02B G03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Anastrozol ist ein potenter und hoch selektiver nicht-steroidaler Aromatase-Inhibitor. Bei postmenopausalen Frauen wird Östradiol hauptsächlich im peripheren Gewebe durch einen Aromatase-Enzymkomplex mit der Umwandlung von Androstendion in 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 hoch empfindlichen 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 Sicherheit
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 1033L/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 Sicherheit.

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 die 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.

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 Unbedenklicheit 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 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 pro 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 Unbedenklicheit 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 pro 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 pro 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 an 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 pro 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 Anastromin-Filmtabletten keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Anastrozol-Plasmakonzentrationen im *Steady-state* erwarten. Nach 7 Tagesdosen werden ca. 90 bis 95 % der Anastrozol-Plasmakonzentrationen im *Steady-state* erreicht und die Akkumulation ist 3- bis 4fach. 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.

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion
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 bis 17 Jahre) wurde Anastrozol schnell resorbiert, war in hohem Maße systemisch verfügbar und wurde langsam eliminiert, wobei die Halbwertszeit ca. 2 Tage betrug. Die *Clearance* von Anastrozol war bei Mädchen (3 bis 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 Wirkstoffes 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 Trächtigkeit 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 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 Baumwollsamenöl
Stärke, modifiziert (Mais)
Titandioxid (E171)

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

Blister aus PVC/Aluminium-Folie in Faltschachtel.

Packungsgrößen: 10, 20, 28, 30, 84, 98, 100 und 300 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharma Resources GmbH
Domeierstr. 29/31
31785 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

69351.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

02.2018

11 VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.