

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

anastrozol axios 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Filmtablette enthält 81,5 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

anastrozol axios sind weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten, die auf einer Seite die Markierung „AN 1“ aufweisen.

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.

Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, nicht fortgeschrittenem, invasivem Mammakarzinom.

Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, nicht fortgeschrittenem Mammakarzinom, die bereits 2 bis 3 Jahre eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen erhalten haben.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene, einschließlich älterer Patientinnen:

Einmal täglich eine Filmtablette anastrozol axios, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit.

Kinder:

Kinder und Heranwachsende sollten nicht mit Anastrozol behandelt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

Eingeschränkte Leberfunktion:

Für Patientinnen mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei der adjuvanten Behandlung des nicht fortgeschrittenen Mammakarzinoms wird eine Behandlungsdauer von 5 Jahren empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Anastrozol ist kontraindiziert bei

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

- Patientinnen mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen.

Östrogenhaltige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit anastrozol axios verabreicht werden, da sie dessen pharmakologische Wirkung aufheben.

Gleichzeitige Behandlung mit Tamoxifen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anastrozol sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Heranwachsenden eingesetzt werden, da Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen worden sind.

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

Für Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung oder Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance geringer als 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 axios eine Reduktion der Knochendichte hervorrufen. Hinreichende Daten zur Wirkung von Bisphosphonaten auf eine durch Anastrozol verursachte Verringerung der Knochendichte oder deren Nutzen bei der prophylaktischen Anwendung liegen derzeit nicht vor.

Die Anwendung von anastrozol axios kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten anastrozol axios nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anastrozol inhibiert *in vitro* Cytochrom P450 1A2, 2C8/9 und 3A4, aber Ergebnisse einer klinischen Interaktionsstudie mit Warfarin deuten darauf hin, dass Anastrozol in einer Dosierung von 1 mg keinen relevanten Einfluss auf den Metabolismus von Substanzen hat, die mittels Cytochrom P450 verstoffwechselt werden.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen Anastrozol und Bisphosphonaten wurden nicht beobachtet.

Östrogenhaltige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Anastrozol verabreicht wer-

den, da sie dessen pharmakologische Wirkung aufheben (siehe Abschnitt 4.3).

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anastrozol ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Anastrozol bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anastrozol in die Muttermilch übergeht.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Anastrozol die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Allerdings wurden 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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2.

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

Die nachfolgende Tabelle 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.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten betrug die Frakturrate in der Anastrozolgruppe 22 pro 1000 Patientenjahren und in der Tamoxifengruppe 15 pro 1000 Patientenjahren. 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

anastrozol axios 1 mg Filmtabletten

Tabelle 1

Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Gefäßerkrankungen:	– Hitzewallungen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Allgemeine Erkrankungen:	– Asthenie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	– Gelenkschmerzen/-steifheit, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	– trockene Scheide, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	– Haarausfall, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt – Hautausschlag, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	– Übelkeit, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt – Durchfall, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Erkrankungen des Nervensystems:	– Kopfschmerzen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt – Karpaltunnelsyndrom
	Leber- und Gallenerkrankungen:	– Erhöhung der alkalischen Phosphatase, ALT (Alaninaminotransferase) und AST (Aspartataminotransferase)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	– Vaginalblutungen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt*
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	– Anorexie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt – Hypercholesterinämie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	– Erbrechen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Erkrankungen des Nervensystems:	– Somnolenz, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt
	Leber- und Gallenerkrankungen:	– Erhöhte Werte von Gamma-GT und Bilirubin – Hepatitis
Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	– Erythema multiforme – Stevens-Johnson-Syndrom – Allergische Reaktionen, darunter Angioödem, Urticaria und Anaphylaxie

* Gelegentlich 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.

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 %)

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: L02BG03

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 hoch empfindlichen Methode wurde nachgewiesen, dass die tägliche Gabe von 1 mg Anastrozol den Östradiolspiegel bei postmenopausalen Frauen um mehr als 80 % senkt.

Anastrozol besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung.

Messungen vor und nach einem ACTH-Belastungstest zeigen, dass Dosen von bis zu 10 mg Anastrozol pro Tag keinerlei Einfluss auf die Bildung von Cortisol und Aldosteron haben. Eine Substitution von Kortikoiden ist daher nicht erforderlich.

Adjuvante Erstbehandlung des nicht fortgeschrittenen Mammakarzinoms

In einer großen klinischen Phase-III-Studie mit 9366 postmenopausalen Patientinnen mit operablem Mammakarzinom, die über 5 Jahre behandelt worden waren, war Anastrozol gegenüber Tamoxifen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben statistisch überlegen. Ein noch größerer Nutzen von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens wurde für eine prospektiv definierte Population mit positivem Hormonrezeptorstatus beobachtet. Hinsichtlich der Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung war Anastrozol gegenüber Tamoxifen statistisch überlegen. Dieser Unterschied war sowohl in der Intention-to-Treat Population als auch in der Population mit positivem Hormonrezeptorstatus deutlicher als für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Anastrozol war Tamoxifen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen überlegen. Die Inzidenz kontralateraler Tumore war bei Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen statistisch reduziert. Nach einer Behandlungsdauer von 5 Jahren ist Anastrozol bezüglich der Gesamtüberlebenszeit mindestens genauso wirksam wie Tamoxifen. Aufgrund der geringen Anzahl an Todesfällen sind jedoch weitere Nachbeobachtungen notwendig, um die Langzeitüberlebensrate für Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen genauer zu ermitteln. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten wurden die Patientinnen noch nicht lange genug im Anschluss an die 5-jährige Behandlungsdauer beobachtet, um einen Vergleich der Langzeitwirkung nach erfolgreicher

Behandlung mit Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen zu ermöglichen. Siehe Tabelle 3.

Wie bei allen Entscheidungen bezüglich einer Behandlung, sollten die Ärzte mit den an Brustkrebs erkrankten Frauen den relativen Nutzen gegen das Risiko der Behandlung abwägen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit waren, unabhängig vom Hormonrezeptorstatus der Patientinnen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Anastrozol und Tamoxifen ähnlich wie bei der alleinigen Gabe von Tamoxifen. Wie dies zustande kommt, ist noch nicht klar. Es wird nicht angenommen, dass eine

Verringerung der östradiolunterdrückenden Wirkung von Anastrozol die Ursache ist.

Adjuvante Behandlung des nicht fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Patientinnen, die mit Tamoxifen adjuvant behandelt wurden

In einer klinischen Phase-III-Studie (ABCSG 8) an 2579 postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorsensitivem, nicht-fortschrittenem Mammakarzinom, die einer Operation mit oder ohne anschließender Radiotherapie (aber keiner Chemotherapie) unterzogen wurden, wurde der Wechsel von Tamoxifen zu Anastrozol untersucht. Bei dieser Studie mit einer media-

Tabelle 3

ATAC Zusammenfassung der Endpunkte: Abschlussanalyse nach 5-jähriger Behandlungsdauer

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)			
	Intention-to-Treat Population		hormonrezeptorpositiver Tumorstatus	
	Anastrozol (N = 3125)	Tamoxifen (N = 3116)	Anastrozol (N = 2618)	Tamoxifen (N = 2598)
Krankheitsfreies Überleben^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard Ratio	0,87		0,83	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,78 – 0,97		0,73 – 0,94	
p-Wert	0,0127		0,0049	
Metastasenfreies Überleben^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard Ratio	0,94		0,93	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	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%-Konfidenzintervall	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 %-Konfidenzintervall	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%-Konfidenzintervall	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%-Konfidenzintervall	0,85 – 1,12		0,83 – 1,14	
p-Wert	0,7142		0,7339	

- Krankheitsfreies Überleben umfasst alle wiederkehrenden Ereignisse und ist definiert als die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten lokaler Rezidive, bis zum erstmaligen Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses, bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).
- Metastasenfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).
- Die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung ist definiert als die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten lokaler Rezidive, bis zum erstmaligen Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses, bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Brustkrebs.
- Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Brustkrebs.
- Anzahl (%) der verstorbenen Patientinnen.

nen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten konnte gezeigt werden, dass der Wechsel zu Anastrozol nach 2 Jahren adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen der Weiterbehandlung mit Tamoxifen statistisch überlegen war.

Die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Erkrankung, Wiederauftreten einer lokalen Erkrankung oder Auftreten von Fernmetastasen und Auftreten nur von Fernmetastasen bestätigte einen statistischen Vorteil für Anastrozol, wie bei den Ergebnissen zum krankheitsfreien Überleben.

Die Häufigkeit des Auftretens eines Primärtumors in der kontralateralen Brust war in beiden Studiengruppen sehr gering, allerdings mit einem numerischen Vorteil für Anastrozol. Das Gesamtüberleben war in beiden Studiengruppen gleich. Siehe Tabelle 4

Es wurden zwei weitere ähnliche Studien (GABG/ARNO 95 und ITA) durchgeführt, außerdem unterstützt eine kombinierte Analyse der Studien ABCSG 8 und GABG/ARNO 95 diese Ergebnisse.

Das Sicherheitsprofil in diesen 3 Studien war übereinstimmend mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, nicht fortgeschrittenem Mammakarzinom.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Anastrozol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen werden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden (bei Nüchterneinnahme) erzielt. Nahrungsaufnahme führt zu einer geringfügigen Verzögerung der Resorption, beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß.

Diese geringfügige Verzögerung lässt bei einmal täglicher Einnahme von anastrozol axios keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Anastrozol-Plasmakonzentration im Steady state erwarten. Nach 7 Tagen werden ca. 90 bis 95 % der Anastrozol-Plasmakonzentration im Steady state erreicht. Anastrozol wird langsam eliminiert, wobei die Plasmaeliminationshalbwertszeit 40 bis 50 Stunden beträgt.

Es gibt keine Hinweise auf eine Zeit- oder Dosisabhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter von Anastrozol.

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

Die Pharmakokinetik bei Kindern ist nicht untersucht worden.

Die Plasmaproteinbindung von Anastrozol beträgt nur 40 %.

Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen intensiv 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.

Die orale Clearance von Anastrozol bei Probanden mit stabiler Leberzirrhose oder

Tabelle 4

ABCSG 8 Zusammenfassung der Endpunkte und der Studienergebnisse

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)	
	Anastrozol (N = 1297)	Tamoxifen (N = 1282)
Krankheitsfreies Überleben	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard Ratio	0,67	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,49 bis 0,92	
p-Wert	0,014	
Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard Ratio	0,53	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,35 bis 0,79	
p-Wert	0,002	
Zeit bis Wiederauftreten einer lokalen Erkrankung oder Auftreten von Fernmetastasen	29 (2,2)	51 (4,0)
Hazard Ratio	0,55	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,35 bis 0,87	
p-Wert	0,011	
Zeit bis Auftreten von Fernmetastasen	22 (1,7)	41 (3,2)
Hazard Ratio	0,52	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,31 bis 0,88	
p-Wert	0,015	
Auftreten eines Primärtumors in der kontralateralen Brust	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds Ratio	0,46	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,19 bis 1,13	
p-Wert	0,090	
Gesamtüberlebenszeit	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard Ratio	0,96	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,63 bis 1,46	
p-Wert	0,840	

eingeschränkter Nierenfunktion liegt im Bereich der bei gesunden Probanden beobachteten Werte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen wurde Toxizität in Zusammenhang mit der pharmakodynamischen Wirkung nur bei hohen Dosen beobachtet.

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 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 Totalresorptionen bei Kaninchen) standen im 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, war reduziert. Diese Wirkung steht mit dem pharmakologischen Einfluss der Substanz auf den Geburtsvorgang im Zusammenhang.

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

Kanzerogenitätsstudien wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt.

Bei Ratten führte nur die Gabe hoher Dosen 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.

Bei Mäusen wurden die Bildung benigner Ovarialtumoren und eine Störung in der Inzidenz lymphoretikulärer Neoplasmen (weniger histiozytäre Sarkome bei weiblichen Tieren und mehr Todesfälle infolge von Lymphomen) beobachtet. Diese Veränderungen werden bei der Maus als artspe-

zifische Wirkungen der Aromatasehemmung und als nicht klinisch relevant angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PVdC/Aluminium-Folie in einer Faltschachtel.

Packungsgrößen:

30 Filmtabletten

84 Filmtabletten (Klinikpackung)

100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axios Pharma GmbH
 Hauptstrasse 198
 33647 Bielefeld
 Tel: 0521 988350
 Fax: 0521 9717478
 e-mail: info@axios-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

70400.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.10.2010

10. STAND DER INFORMATION

10/2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin