

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anastrozol SUN 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 68,75 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis weiß-opaque runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung "A1" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Anastrozol SUN ist angezeigt für die Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis von Anastrozol SUN für Erwachsene einschließlich älterer Patienten beträgt einmal täglich eine 1 mg-Filmtablette.

Spezielle PatientengruppenKinder und Jugendliche:

Anastrozol SUN 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 bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion wird keine Änderung der Dosis empfohlen. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte Anastrozol SUN mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 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

Anastrozol SUN wird eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Anastrozol SUN ist kontraindiziert bei:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die AnwendungAllgemein

Anastrozol SUN 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 SUN mit LHRH-Analoga unterstützen.

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

Auswirkungen auf die Knochendichte

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

Frauen mit Osteoporose oder mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko sollten zu Beginn der Behandlung mit Anastrozol und anschließend in regelmäßigen Abständen während der Behandlung die Knochendichte überprüfen lassen. Falls erforderlich sollte eine Behandlung oder Prophylaxe der Osteoporose 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 SUN 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 SUN 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 SUN 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 SUN mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Anastrozol SUN 1 mg Filmtabletten 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 SUN 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 SUN bei Mädchen mit Wachstumshormonmangel nicht zusätzlich zu einer Wachstumshormonbehandlung angewendet werden. Es sind keine Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen verfügbar.

Die Anwendung von Anastrozol SUN 1 mg Filmtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Anastrozol SUN 1 mg Filmtabletten als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Anastrozol SUN enthält 68,75 mg Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Anastrozol SUN nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anastrozol inhibiert *in vitro* CYP 1A2, 2C8/9 und 3A4. Klinische Studien mit Phenazon und R- und S-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 Arzneimittelwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Anastrozol SUN 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 SUN behandelten Patienten, die auch andere üblicherweise verordnete Arzneimittel erhielten.

Es gab keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Bisphosphonaten (siehe Abschnitt 5.1).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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

Stillzeit

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Anastrozol SUN während der Stillzeit vor.

Anastrozol SUN ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Auswirkungen von Anastrozol SUN 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 SUN 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 SUN 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 der 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 (ATAC-Studie).

Die nachstehend aufgelisteten Nebenwirkungen wurden nach Häufigkeit und Systemorganklasse (SOC) angeordnet. Die Häufigkeitsgruppierungen sind nach folgender Vereinbarung festgelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ 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.

Siehe Tabelle 1

Die Tabelle 2 auf Seite 3 zeigt die Häufigkeiten vorher spezifizierter unerwünschter Ereignisse, 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.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten betrug die Frakturrate in der Anastrozolgruppe 22 pro 1.000 Patientennjahre und in der Tamoxifen-Gruppe 15 pro 1.000 Patientennjahre. Die für Anastrozol beobachtete Frakturrate ist ähnlich wie der Referenzbereich für gleichaltrige postmenopausale Frauen. 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

Tabelle 1 Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

Nebenwirkungen nach SOC und Häufigkeit		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Hypercholesterinämie
	Gelegentlich	Hyperkalzämie (mit oder ohne Erhöhung des Parathormons)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Somnolenz Karpaltunnelsyndrom*
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Durchfall Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhungen 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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	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 ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$), basierend auf dem schlechtesten Wert der Punktschätzung.

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

Wirkung von Tamoxifen, eine spezifische Wirkung von Anastrozol oder beides wieder spiegelt.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

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

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

Nebenwirkungen	Anastrozol 1 mg Filmtabletten* (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 %)
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 %)
Endometriumkarzinome	4 (0.2 %)	13 (0.6 %)

In klinischen Studien mit Anastrozol in verschiedenen Dosierungen erhielten gesunde männliche Probanden Einzeldosen von bis zu 60 mg und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom von bis zu 10 mg täglich; diese Dosierungen wurden gut vertragen.

Eine Einzeldosis Anastrozol, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hat, ist nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierungen und die Behandlung muss daher symptomatisch erfolgen.

Bei der Behandlung einer Überdosierung muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass mehrere Arzneimittel eingenommen wurden. Falls die Patientin bei Bewusstsein ist, kann die Resorption durch Auslösen von Erbrechen oder Magenspülung innerhalb einer Stunde nach der Einnahme, gefolgt von der Gabe von Aktivkohle oder durch die ausschließliche Gabe von Aktivkohle verhindert werden. Da Anastrozol keine hohe Proteinbindung besitzt, kann eine Dialyse von Nutzen sein. Allgemein unterstützende Maßnahmen, einschließlich häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und einer engen Überwachung der Patientin, sind angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzym-Inhibitoren, ATC-Code: L02B G03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Anastrozol ist ein potenter und hoch selektiver nicht-steroidaler Aromatasehemmer. 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-Standard-Belastungstest zeigen, dass Dosen von bis zu 10 mg Anastrozol täglich keinen Einfluss auf die Bildung von Cortisol und Aldosteron haben. Eine Substitution von Kortikoiden ist daher nicht erforderlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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, kontrollier-

te 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 Tumordprogression, objektive Ansprechrate des Tumors und Unbedenklichkeit.

Hinsichtlich der primären Endpunkte zeigte Studie 1033IL/0030, dass Anastrozol in Bezug auf Tumordprogression 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 1033IL/0027 zeigte, dass sich Anastrozol und Tamoxifen in Bezug auf Ansprechraten des Tumors und Zeit bis zur Tumordprogression gleich verhielten. Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte unterstützten die Ergebnisse der primären Wirksamkeitseindpunkte. 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 für die Unbedenklichkeit zu ziehen. Über potentielle Langzeiteffekte einer Anastrozol-Behandlung bei Kindern und Jugendlichen sind keine Daten verfügbar (siehe auch Abschnitt 5.3).

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 2–9 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 vierzehn 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 als 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 Be-

wertung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Anastrozol 1 mg/Tag bei 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-Monatsperiode (von Monat 7 bis Monat 12).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Resorption von Anastrozol verläuft schnell und maximale Plasmakonzentrationen werden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden (bei Nüchtereinnahme) erreicht. Nahrungsaufnahme führt zu einer geringfügigen Verzögerung der Resorption, beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß. Diese geringfügige Veränderung der Resorptionsgeschwindigkeit lässt bei einmal täglicher Einnahme von Anastrozol SUN 1 mg Filmtabletten keinen klinischen Einfluss auf die Anastrozol-Plasmakonzentrationen im steady-state erwarten.

Nach 7 Tagen werden ca. 90 bis 95 % der Anastrozol-Plasmakonzentrationen 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 mit einer Eliminationshalbwertszeit von 40 bis 50 Stunden langsam eliminiert. 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 Plasmakon-

zentrationen 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 Abschnitt 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 Halbwertszeit 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 den 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 Potential 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 Potential 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 (\pm 14,7) ng/ml bzw. 165 (\pm 90) ng/ml. Das Paarungsverhalten war in beiden Dosierungsgruppen nachteilig beeinflusst, während eine Reduktion der Fertilität nur auf der 400-mg/l-Dosierungsebene offensichtlich wurde. Die Reduktion war vorübergehend, da alle Paarungs- und Fertilitätsparameter nach einer 9-wöchigen behandlungsfreien Erholungsperiode ähnlich den Werten in der Kontrollgruppe waren.

Die orale 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 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-Jahre-Onkogenitätsstudie an Ratten führte nur die Gabe hoher Dosen (25 mg/kg/Tag) zu einem vermehrten Auftreten von Lebertumoren und Stromapolyphen 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 erachtet.

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, Povidon K-30, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat (Ph.Eur).

Filmüberzug:

Opadry-Weiß (Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol 400).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

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

PVC/Aluminium-Blisterpackungen in Falt-schachteln mit 30 oder 100 Filmtabletten. Klinikpackungen mit 84 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

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstraße 7
79199 Kirchzarten
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

79334.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt