

# Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Filmtablette enthält 93 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „ANA“ und „1“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Die Wirksamkeit wurde bei Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen nicht belegt, es sei denn, die Patientinnen hatten früher eine positive klinische Reaktion auf Tamoxifen.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene, einschließlich ältere Patientinnen

1-mal täglich oral 1 Filmtablette (1 mg).

Kinder

Anastrozol wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen mit leichter Lebererkrankung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Anastrozol ist kontraindiziert bei:

- prämenopausalen Frauen
- schwangeren oder stillenden Frauen
- Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min)
- Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Lebererkrankung
- Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Anastrozol oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1)

Östrogenhaltige Therapien sollten nicht gleichzeitig mit Anastrozol verabreicht werden, da sie die pharmakologische Wirkung von Anastrozol aufheben.

Gleichzeitige Tamoxifen-Therapie (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anastrozol ist nicht für die Anwendung bei Kindern zu empfehlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurde.

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

Bei jeder Patientin, bei der Zweifel über den Hormonstatus besteht, ist die Menopause biochemisch zu bestätigen.

Es gibt keine Daten, die die sichere Anwendung von Anastrozol bei Patientinnen mit mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen bzw. bei Patientinnen mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) belegen.

Bei Frauen mit Osteoporose oder bei denen ein Risiko für Osteoporose besteht, sollte die mineralische Knochendichte formell durch Knochendichtemessung (z. B. DEXA-Scan) zu Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Eine Osteoporose-Behandlung oder -Prophylaxe sollte soweit erforderlich begonnen und sorgfältig überwacht werden.

Es stehen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Anastrozol und LHRH-Analoga vorhanden. Diese Kombination sollte nicht außerhalb klinischer Studien angewendet werden.

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

Die Anwendung von **Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten** kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von **Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten** als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergebnisse von Interaktionsstudien mit Phenazon und Cimetidin deuten darauf hin, dass bei der gleichzeitigen Verabreichung von Anastrozol und anderen Arzneimitteln keine klinisch relevanten, durch Cytochrom P450 vermittelten Wechselwirkungen zu erwarten sind.

Die Auswertung sicherheitsrelevanter Daten aus klinischen Studien ergab ebenfalls keine Hinweise auf klinisch signifikante Wechselwirkungen bei Patienten, die gleichzeitig mit

Anastrozol und anderen üblicherweise verordneten Arzneimitteln behandelt wurden. Es gab keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Bisphosphonaten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anastrozol ist bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Anastrozol die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit der Patientinnen, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Es wurde jedoch unter Gabe von Anastrozol über Asthenie und Somnolenz berichtet. Solange derartige Symptome bestehen, ist beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

### 4.8 Nebenwirkungen

Soweit nicht anders angegeben, wurden die nachfolgenden Häufigkeiten anhand der berichteten Nebenwirkungen im Rahmen einer großen Phase-III-Studie, die an 9.366 postmenopausalen Frauen mit operablem Brustkrebs über 5 Jahre durchgeführt wurde, ermittelt (ATAC-Studie).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

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

Die nachstehende Tabelle zeigt die Häufigkeit von vorher festgelegten unerwünschten Ereignissen in der ATAC-Studie, ungeachtet der Kausalität, über die bei Patientinnen während der Studientherapie und bis 14 Tage nach Absetzen der Studientherapie berichtet wurde.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Es wurden Frakturhäufigkeiten von 22 pro 1.000 Patientenjahre und 15 pro 1.000 Patientenjahre in der Anastrozol- bzw. Tamoxifen-Gruppe beobachtet, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten. Die beobachtete Frakturhäufigkeit für Anastrozol ist ähnliche der Größenordnung, die für eine altersangepasste postmenopausale Population berichtet wurde. Es wurde nicht bestimmt, ob die Häufigkeiten von Frakturen und Osteoporose, die in der ATAC-Studie bei Patientinnen unter einer Anastrozol-Behandlung beobachtet wurden, eine protektive Wirkung von Tamoxifen, eine spezielle Wirkung von Anastrozol oder beides widerspiegeln.

Die Inzidenz von Osteoporose lag bei 10,5 % der mit Anastrozol behandelten Patientinnen und bei 7,3 % der Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden.

# Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten

Tabelle 1

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

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

\*\* Häufigkeit kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

Tabelle 2

Nebenwirkung	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 %)
Frakturen	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Frakturen der Wirbelsäule, Hüfte oder des Handgelenks/Colles	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
– Handgelenks-/Collesfrakturen	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
– Wirbelsäulenfrakturen	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
– Hüftfrakturen	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakt	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Vaginale Blutungen	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 %)
– Funktionsstörung der Koronararterien	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
– Myokardiale Ischämie	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vaginaler Ausfluss	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Jedes venöse thromboembolische Ereignis	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)

# Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten

## 4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzt klinische Erfahrungen bezüglich einer versehentlichen Überdosierung vor.

In Tierstudien zeigte Anastrozol eine geringe akute Toxizität.

Es wurden klinische Studien mit verschiedenen Anastrozol-Dosierungen durchgeführt, wobei gesunden männlichen Probanden Einzeldosen von bis zu 60 mg und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs bis zu 10 mg täglich verabreicht wurden; diese Dosierungen wurden gut vertragen. Eine Einzeldosis von Anastrozol, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hat, ist nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung. Die Behandlung muss symptomatisch erfolgen.

Bei der Behandlung einer Überdosierung ist die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, dass mehrere Arzneistoffe eingenommen wurden. Wenn die Patientin bei Bewusstsein ist, kann Erbrechen ausgelöst werden.

Dialyse kann hilfreich sein, da Anastrozol keine hohe Proteinbindung besitzt.

Allgemein unterstützende Maßnahmen, einschließlich häufiger Kontrolle der Vitalfunktion und enge Überwachung der Patientin, sind angezeigt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzym-inhibitoren  
ATC-Code: L02BG03

Anastrozol ist ein potenter und hoch selektiver nicht-steroidaler Aromataseinhibitor. Bei postmenopausalen Frauen wird Östradiol in erster Linie im peripheren Gewebe durch die Umwandlung von Androstendion in Östron durch den Aromatase-Enzym-Komplex gebildet. Östron wird anschließend in Östradiol umgewandelt. Bei Frauen mit Brustkrebs ist die günstige Auswirkung einer Reduktion des zirkulierenden Östradiolspiegels erwiesen.

Mit Hilfe eines hochempfindlichen Tests wurde nachgewiesen, dass bei postmenopausalen Frauen eine tägliche Dosis von 1 mg Anastrozol eine Östradiol-suppression von über 80 % bewirkte.

Anastrozol besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung.

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

Studie über die Kombination von Anastrozol mit dem Bisphosphonat Risedronat (SABRE)

#### Knochen-dichte

In der Phase III/IV SABRE Studie wurden 234 postmenopausale Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom 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 Anastrozol 1 mg/Tag, Vitamin D und Calcium. Die Patientinnen in der Gruppe mit niedrigem Risiko erhielten ausschließlich Anastrozol, Vitamin D und Calcium (n = 42). Die Patientinnen in der Gruppe mit mittlerem Risiko erhielten randomisiert entweder zusätzlich Risedronat 35 mg einmal wöchentlich (n = 77) oder Placebo (n = 77). Die Patientinnen in der Gruppe mit hohem Risiko erhielten alle zusätzlich Risedronat 35 mg einmal wöchentlich (n = 38). Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule 12 Monate nach Ausgangswert.

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 klinisch nicht signifikante Abnahme der Knochendichte beobachtet. Diese Befunde spiegeln sich wider in der sekundären Wirksamkeitsvariable „Veränderung der Knochendichte der Hüfte 12 Monate nach 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 sollte, um einem möglichen Knochendichteverlust entgegen zu wirken.

#### Lipide

In der SABRE-Studie zeigte sich bei den mit Anastrozol plus Risedronat behandelten Patientinnen ein neutraler Effekt auf die Blutfettwerte.

#### Pädiatrie

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

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

#### Kleinwuchs aufgrund GH-Mangel

Eine randomisierte, doppelt verblindete, multizentrische Studie evaluierte 52 pubertäre Jungen (im Alter von 11 bis einschließlich 16 Jahren) mit GHD, die über 12 bis 36 Monate mit Anastrozol 1 mg/Tag oder Placebo in Kombination mit Wachstumshor-

mon behandelt wurden. Nur 14 Teilnehmer unter Anastrozol schlossen 36 Monate ab.

Nach 3 Jahren wurde festgestellt, dass Anastrozol die Knochenreifung bei pubertären Jungen unter Therapie mit Wachstumshormon statistisch signifikant verlangsamt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo bei den auf Wachstum bezogenen Parametern voraussichtliche adulte Größe, Größe, Standardabweichungen der Größe und Wachstumsgeschwindigkeit beobachtet. Daten zur endgültig erreichten Größe waren nicht verfügbar. Für zuverlässige Rückschlüsse auf die Unbedenklichkeit war die Anzahl der behandelten Kinder zu gering, jedoch traten im Vergleich zu Placebo im Anastrozol-Arm eine erhöhte Frakturrate und ein Trend zu verminderter Knochenmineraldichte auf.

#### Testotoxikose

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

#### Studien bei Jungen mit Gynäkomastie

Studie 0006 war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit 82 pubertierenden Jungen im Alter von 11 bis einschließlich 18 Jahren mit Gynäkomastie, die seit mehr als 12 Monaten bestand. Die Patienten wurden bis zu 6 Monate lang mit Anastrozol 1 mg/Tag oder Placebo behandelt. Zwischen der mit Anastrozol 1 mg behandelten Gruppe und der Placebogruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl an Patienten, bei denen es nach 6 Monaten zu einer Reduktion des gesamten Brustvolumens um 50 % oder mehr gekommen war.

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

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

# Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten

zu diesen Ergebnissen wurde keine statistische Analyse erstellt).

## Studie bei Mädchen mit McCune-Albright-Syndrom

Studie 0046 war eine internationale, multi-zentrische, offene exploratorische Studie mit Anastrozol bei 28 Mädchen (im Alter von 2 bis ≤ 10 Jahren) mit McCune-Albright-Syndrom (MAS). Das Primärziel war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Anastrozol 1 mg/Tag bei Patienten mit MAS. Die Wirksamkeit der Studienmedikation wurde gemessen an dem Anteil der Patientinnen, die die festgelegten Kriterien hinsichtlich vaginaler Blutungen, Knochenalter und Wachstumsgeschwindigkeit erfüllten. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung der Anzahl der Tage mit vaginalen Blutungen unter Therapie beobachtet. Es gab keine klinisch signifikanten Veränderungen bei den Tannerstadien, dem mittleren Ovarialvolumen oder dem mittleren Uterusvolumen. Es wurde keine statistisch signifikante Veränderung hinsichtlich der Zunahme des Knochenalters unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Die Wachstumsgeschwindigkeit (in cm/Jahr) war signifikant vermindert ( $p < 0,05$ ) sowohl für den Zeitraum von Monat 0 bis Monat 12 als auch für den Zeitraum von Monat 7 bis Monat 12 bezogen auf die Zeit vor der Therapie. Bei 28 % der Patientinnen mit vorbestehenden Vaginalblutungen kam es unter Therapie zu einer  $\geq 50\%$ igen Abnahme der Anzahl der Blutungstage; bei 40 % traten über einen Zeitraum von 6 Monaten und bei 12 % von 12 Monaten gar keine Blutungen mehr auf.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Anastrozol wird nur zu 40 % an Plasmaproteine gebunden.

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

Anastrozol wird langsam mit einer Plasmahalbwertszeit von 40–50 h ausgeschieden. Die apparente Clearance von Anastrozol nach oraler Gabe lag bei Probanden mit stabiler Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion im Bereich der bei gesunden Probanden beobachtet wurde.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Akute Toxizität

In Studien zur akuten Toxizität an Nagetieren betrug die mittlere letale Dosis bei oraler Gabe 4.100 mg/kg/Tag und bei intraperitonealer Gabe 450 mg/kg/Tag. In einer Studie zur akuten Toxizität an Hunden betrug die mittlere letale Dosis bei oraler Gabe 445 mg/kg/Tag.

### Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Anastrozol wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. In den Toxizitätsprüfungen wurde kein „No-Effect“-Plasmaspiegel für Anastrozol ermittelt, die bei den niedrigen (1 mg/kg/Tag) und mittleren Dosen (3 mg/kg/Tag bei Hunden bzw. 5 mg/kg/Tag bei Ratten) beobachteten Wirkungen waren jedoch entweder auf die pharmakologischen oder auf die enzyminduzierenden Eigenschaften von Anastrozol zurückzuführen und gingen nicht mit signifikanten toxischen oder degenerativen Veränderungen einher.

### Mutagenität

Studien zur Genotoxizität zeigten, dass Anastrozol weder mutagen noch klastogen ist.

### Teratogenität

In einer Studie zur Fertilität erhielten frisch entwöhnte männliche Ratten oral über ihr Trinkwasser Dosen von 50 oder 400 mg/l Anastrozol über 10 Wochen. Die ermittelten mittleren Plasmakonzentrationen 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 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 wa-

ren 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 (vom 17. Tag der Gestation bis zum 22. Tag post partum), war reduziert. Diese Wirkung steht mit dem pharmakologischen Einfluss der Substanz auf den Geburtsvorgang im Zusammenhang. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf das Verhalten oder die Reproduktionsfähigkeit der ersten Nachwuchsgeneration beobachtet, die auf die Behandlung des Muttertieres mit Anastrozol zurückgeführt werden könnten.

### Kanzerogenität

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

Eine 2-Jahres-Onkogenitätsstudie an Mäusen führte zur Entwicklung von gutartigen Ovarialtumoren und einer Störung der Häufigkeit von lymphoretikulären Tumoren (weniger histiozytäre Sarkome bei weiblichen Tieren und mehr Todesfälle infolge von Lymphomen). Diese Veränderungen werden als Maus-spezifische Wirkungen der Aromatasehemmung betrachtet, die keine klinische Relevanz für die Behandlung von Patienten mit Anastrozol haben.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Povidon (K 31) (E 1201)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 572)

#### Filmüberzug

Macrogol 400  
Hypromellose (E 464)  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

# Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/PE/PVDC/Aluminium

Packungen mit 30 Filmtabletten

Packungen mit 100 Filmtabletten

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

**AbZ**-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

66468.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

22. Juli 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

## Zusätzliche Angaben zur Bioverfügbarkeit von Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten

Für **Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2006 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probandinnen im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von **Anastrozol** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	<b>Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten</b> (MW)	Referenzpräparat (MW)
$C_{\max}$ [ng/ml]	15,47	15,58
CV [%]	14,75	16,28
$t_{\max}$ [h]	1,43	1,30
CV [%]	24,49	30,48
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	628,47	629,14
CV [%]	34,05	32,89

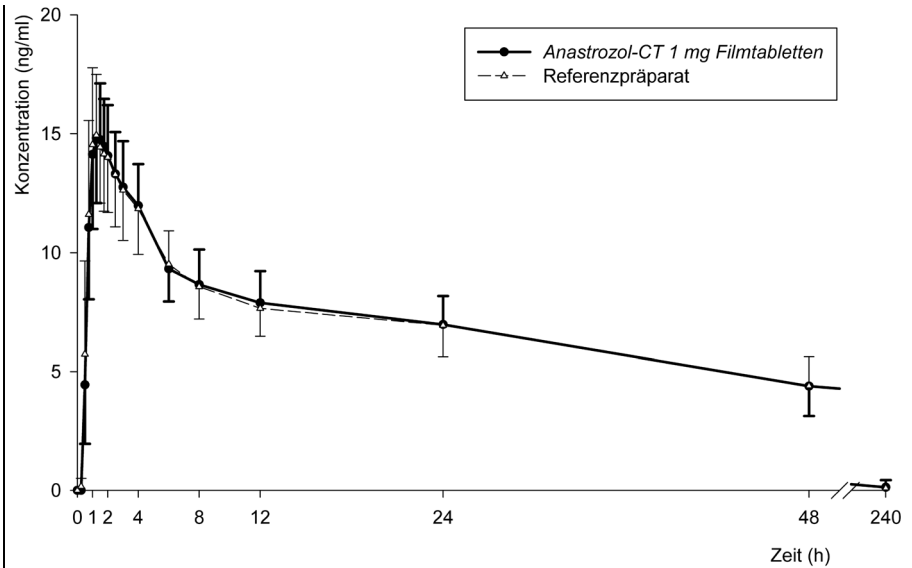
$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-\infty}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW geometrischer Mittelwert  
 CV Variationskoeffizient

Siehe Abbildung

### **Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid**

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 99,9 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC,  $C_{\max}$  und  $t_{\max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat bezüglich der zugelassenen Indikationen.



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Anastrozol nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Anastrozol-CT 1 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.