accord

Anastrozol Accord 1 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anastrozol Accord 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat 95,250 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis gebrochen weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung „AHI“ auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anastrozol Accord ist angezeigt für die:

- Behandlung des hormonrezeptorpositiven 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 des hormonrezeptor-positiven, frühen invasiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.
- Adjuvante Behandlung des hormonrezeptorpositiven, frühen, invasiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre lang eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen erhalten haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Anastrozol Accord Filmtabletten werden nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisänderung erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte Anastrozol mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patientinnen mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Anastrozol Accord ist zur oralen Anwendung bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Anastrozol 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

Auswirkungen auf die Knochendichte

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

Frauen mit Osteoporose oder mit einem erhöhten 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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Anastrozol sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, da Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

Anastrozol sollte nicht bei Knaben mit Wachstumshormonmangel zusätzlich zu einer Behandlung mit Wachstumshormonen angewendet werden. In der Zulassungsstudie wurde keine Wirksamkeit aufgezeigt und die Sicherheit wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Da Anastrozol die Östradiolspiegel herabsetzt, darf Anastrozol nicht bei Mädchen mit Wachstumshormonmangel zusätzlich zu einer Behandlung mit Wachstumshormonen angewendet werden. Es liegen keine Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen vor.

Lactose-Überempfindlichkeit

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

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anastrozol inhibiert *in vitro* CYP1A2, 2C8/9 und 3A4. Klinische Studien mit Phenazon und Warfarin haben gezeigt, dass Anastrozol in einer Dosierung von 1 mg den Metabolismus von Phenazon und R- und S-Warfarin nicht signifikant inhibiert.

Das deutet darauf hin, dass durch CYP-Enzyme vermittelte, klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Anastrozol mit anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich sind.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Anastrozol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Anastrozol ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Anastrozol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Anastrozol wurden jedoch Asthenie und Somnolenz beobachtet, und solange diese Symptome bestehen, ist beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aus klinischen Studien, aus der Anwendungsbeobachtung oder aus Spontanmeldungen aufgeführt. Soweit nicht anders angegeben, wurden die folgenden Häufigkeitskategorien anhand der Anzahl unerwünschter Ereignisse berechnet, die aus einer großen Studie der Phase III mitgeteilt wurden, an der 9.366 postmenopausale Frauen mit operablem Mammakarzinom und einer adjuvanten Behandlung von 5 Jahren teilnahmen (Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination Study, ATAC-Studie).

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Häufigkeitsangaben richten sich nach der folgenden Konvention: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Übelkeit, Hautausschlag, Arthralgie, Gelenksteifheit, Arthritis und Asthenie.

Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anorexie Hypercholesterinämie
	Gelegentlich	Hyperkalzämie (mit oder ohne Anstieg des Parathormons)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Somnolenz Karpaltunnelsyndrom* Sensorische Störungen (einschließlich Parästhesie, Geschmacksverlust und Geschmacksstörungen)
	Nicht bekannt	eingeschränktes Erinnerungsvermögen
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Depression
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Trockenes Auge
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Durchfall Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anstieg von alkalischer Phosphatase, Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase
	Gelegentlich	Anstieg von Gamma-GT und Bilirubin Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
	Häufig	Haarausfall (Alopezie) Allergische Reaktionen
	Gelegentlich	Urtikaria
	Selten	Erythema multiforme Anaphylaktische Reaktion Kutane Vaskulitis (einschließlich einiger Berichte von Purpura Schoenlein-Henoch)**
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem
	Nicht bekannt	Lichenoider Ausschlag
Skelettmuskel- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie/Gelenksteifheit Arthritis Osteoporose
	Häufig	Knochenschmerzen Myalgie
	Gelegentlich	Digitus receellens („Trigger Finger“)
	Nicht bekannt	Tendinitis Sehnenriss
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Vaginale Trockenheit Vaginale Blutungen***
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 (≥1/10.000 bis <1/1,000), basierend auf dem schlechtesten Wert der Punktschätzung.

*** 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.

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. Diese unerwünschten Ereignisse wurden bei Patientinnen während und bis zu 14 Tage nach Beendigung der Studie berichtet.

Siehe Tabelle 2.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten betrug die Frakturrate in der Anastrozol-Gruppe 22 pro 1000 Patientenjahre und in der Tamoxifengruppe 15 pro 1000 Patientenjahre. 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 untersucht, ob die im Rahmen der ATAC-Studie bei den mit Anastrozol behandelten Patientinnen beobachtete Faktur- und Osteoporoserate eine protektive Wirkung von Tamoxifen, eine spezifische Wirkung von Anastrozol oder beides widerspiegelt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

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 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.

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

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 %)
Frakturen	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Wirbelsäulen-, Hüft- oder Handgelenks-/ Collesfrakturen	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 %)
Katarakte	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 %)
Erkrankungen der Koronararterie	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Myokardischämie	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vaginaler Ausfluss	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Venöse thromboembolische Ereignisse	87 (28 %)	140 (4,5 %)
Tiefe Thromboembolien einschließlich PE (pulmonale Embolie)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumkarzinom	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Anastrozol ist ein potenter, hoch selektiver, nichtsteroidaler 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 der Reduktion 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 Standardbelastungstest zum Nachweis von Adrenokortikotropin (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.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Fortgeschrittener Brustkrebs

Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs

Um die Wirksamkeit von Anastrozol verglichen mit Tamoxifen als Erstlinientherapie gegen hormonrezeptor-positiven oder hormonrezeptorunbekannten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen zu untersuchen, wurden zwei doppelblinde, kontrollierte Studien mit gleichem Design (Studie 1033IL/0030 und Studie 1033IL/0027) durchgeführt. Insgesamt wurden 1.021 Patientinnen randomisiert, die einmal täglich 1 mg Anastrozol oder einmal täglich 20 mg Tamoxifen erhielten. Die primären Endpunkte für beide Studien waren Zeit bis zur Tumorprogression, objektive Ansprechrate des Tumors und Unbedenklichkeit. Hinsichtlich der primären Endpunkte zeigte Studie 1033IL/0030, dass Anastrozol in Bezug auf Tumorprogression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Tamoxifen hatte (Hazard Ratio (HR) 1,42, 95% Konfidenzintervall (KI) [1,11, 1,82], mittlere Zeit bis zur Progression 11,1 und 5,6 Monate für Anastrozol bzw. Tamoxifen, p=0,006); objektive Ansprechraten des Tumors waren bei Anastrozol und Tamoxifen gleich. Die Studie 1033 IL/0027 zeigte,

dass sich Anastrozol und Tamoxifen in Bezug auf Ansprechraten des Tumors und Zeit bis zur Tumorprogression gleich verhielten. Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte unterstützten die Ergebnisse der primären Wirksamkeitsendpunkte. Innerhalb aller Behandlungsgruppen beider Studien traten zu wenige Todesfälle auf, um Schlussfolgerungen zu Unterschieden bezüglich des Gesamtüberlebens zu ziehen.

Zweitlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs

In zwei kontrollierten klinischen Studien (Studie 0004 und Studie 0005) wurde Anastrozol an postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht, bei denen eine Krankheitsprogression nach einer Behandlung mit Tamoxifen gegen entweder fortgeschrittenen oder frühen Brustkrebs auftrat. Insgesamt wurden 764 Patientinnen randomisiert, die entweder eine Tageseinzeldosis von 1 mg bzw. 10 mg Anastrozol oder 40 mg Megestrolacetat 4-mal täglich erhielten. Primäre Wirksamkeitsvariablen waren Zeit bis zur Progression und objektive Ansprechraten. Die Rate der verlängerten (mehr als 24 Wochen) Stabilität der Erkrankung, die Progressionsrate und die Überlebenszeit wurden ebenfalls berechnet. Beide Studien ergaben hinsichtlich aller Wirksamkeitsparameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Adjuvante Behandlung des frühen invasiven Brustkrebses bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus

In einer großen klinischen Phase-III-Studie mit 9366 postmenopausalen Patientinnen mit operablem Mammakarzinom, die über 5 Jahre lang behandelt worden waren (siehe unten), war Anastrozol gegenüber Tamoxifen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben statistisch überlegen. Ein größerer Nutzen von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens wurde für eine prospektiv definierte Population mit positivem Hormonrezeptorstatus beobachtet.

Siehe Tabelle 3.

Die Kombinationsbehandlung mit Anastrozol und Tamoxifen verglichen mit Tamoxifen allein zeigte bei allen Patientinnen, ebenso wie bei der Population mit positivem Hormonrezeptorstatus, hinsichtlich Wirksamkeit keine Vorteile. Dieser Behandlungsarm der Studie wurde geschlossen. Ein Langzeitvergleich im Rahmen einer aktualisierten Nachbeobachtungszeit von im Mittel 10 Jahren zeigte, dass die Behandlungsergebnisse von Anastrozol verglichen mit Tamoxifen mit vorhergehenden Analysen übereinstimmten.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Endpunkte der ATAC-Studie: Abschlussanalyse nach 5 Behandlungsjahren

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)			
	Intention-to-treat-Population		Hormonrezeptor-positiver 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 %-KI	0,78 bis 0,97		0,73 bis 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 %-KI	0,83 bis 1,06		0,80 bis 1,07	
p-Wert	0,2850		0,2838	
Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung[c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard-Ratio	0,79		0,74	
zweiseitiges 95 %-KI	0,70 bis 0,90		0,64 bis 0,87	
p-Wert	0,0005		0,0002	
Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen[d]	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard-Ratio	0,86		0,84	
zweiseitiges 95 %-KI	0,74 bis 0,99		0,70 bis 1,00	
p-Wert	0,0427		0,0559	
Auftreten eines Primärtumors in der kontralateralen Brust	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds Ratio	0,59		0,47	
zweiseitiges 95 %-KI	0,39 bis 0,89		0,30 bis 0,76	
p-Wert	0,0131		0,0018	
Gesamtüberlebenszeit[e]	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard-Ratio	0,97		0,97	
zweiseitiges 95 %-KI	0,85 bis 1,12		0,83 bis 1,14	
p-Wert	0,7142		0,7339	

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

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

[c] Die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung ist definiert als eine Zeit bis zum ersten Wiederkehren lokaler Rezidive, bis zum erstmaligen Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses, bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Brustkrebs.

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

[e] Anzahl (%) der verstorbenen Patientinnen.

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

In einer klinischen Phase-III-Studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [BCSG] 8) an 2579 postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, nicht-fortgeschrittenem Mammakarzinom, die einer Operation mit oder ohne anschließender Radiotherapie (aber ohne Chemotherapie) unterzogen wurden, wurde der Wechsel von Tamoxifen zu Anastrozol untersucht. Bei dieser Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten konnte gezeigt werden, dass der Wechsel zu Anastrozol nach 2 Jahren adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen der Weiterbehandlung mit Tamoxifen überlegen war.

Siehe Tabelle 4 auf der folgenden Seite.

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

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

Knochenmineraliendichte (BMD)

In der Phase-III/IV-Studie (Study of Anastrozol with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) wurden 234 postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, frühem Mammakarzinom, die für eine Behandlung mit 1 mg/Tag Anastrozol

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunkte und Ergebnisse der ABCDG8-Studie

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)	
	Anastrozol (n=1.297)	**Tamoxifen (n=1.282)**
Krankheitsfreies Überleben	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard-Ratio	0,67	
zweiseitiges 95 %-KI	0,49 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 %-KI	0,35 bis 0,79	
p-Wert	0,002	
Zeit bis zum Wiederauftreten von Fernmetastasen	22 (1,7)	41 (3,2)
Hazard-Ratio	0,52	
Zweiseitiges 95 % CI	0,31 bis 0,88	
p-Wert	0,015	
Neue Tumoren in der kontralateralen Brust	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds Ratio	0,46	
zweiseitiges 95 %-KI	0,19 bis 1,13	
p-Wert	0,090	
Gesamtüberleben	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard-Ratio	0,96	
zweiseitiges 95 %-KI	0,63 bis 1,46	
p-Wert	0,840	

vorgesehen waren, je nach dem bei ihnen bestehenden Fraktur-Risiko in Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko aufgeteilt. Der primäre Wirksamkeitsparameter bestand in einer Analyse der Lendenwirbelsäule anhand einer Knochendensiometrie mit DEXA. Alle Patientinnen erhielten eine Behandlung mit Vitamin D und Calcium. Patientinnen in der Gruppe mit niedrigem Risiko wurden ausschließlich auf Anastrozol (n=42), jene in der Gruppe mit mittlerem Risiko auf einmal wöchentlich 35 mg Anastrozol plus Risedronat (n=77) oder Anastrozol plus Placebo (n=77), und jene in der Gruppe mit hohem Risiko auf Anastrozol plus 35 mg Risedronat, einmal wöchentlich, randomisiert (n=38). Der primäre Endpunkt bestand in der Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule zwischen Baseline und nach 12 Monaten.

Die Hauptanalyse nach 12 Monaten hat aufgezeigt, dass es bei Patientinnen mit bestehendem mittlerem bis hohem Fraktur-Risiko nicht zu einer Abnahme der BMD kam (bestimmt anhand eines DEXA-Scans der Lendenwirbelsäule), wenn ihre Behandlung mit 1 mg/Tag Anastrozol in Kombination mit 35 mg Risedronat, einmal wöchentlich, erfolgte. Außerdem wurde ein statistisch nicht signifikanter Rückgang der BMD in der Gruppe mit niedrigem Risiko festgestellt, die ausschließlich 1 mg Anastrozol pro Tag erhielt. Diese Befunde spiegelten sich in der sekundären Wirksamkeitsvariablen wider – der Veränderung der Gesamt-BMD des Hüftknochens nach 12 Monaten.

Diese Studie legt Nachweise dafür vor, dass die Anwendung von Bisphosphonaten zum Management des potentiellen Verlusts an Knochendichte bei postmenopausalen Frauen mit frühem Mammakarzinom erwogen werden könnte, für die eine Behandlung mit Anastrozol vorgesehen ist.

Kinder und Jugendliche

Anastrozol ist nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert. Bei den untersuchten pädiatrischen Populationen konnte die Wirksamkeit nicht gesichert werden (siehe unten), nachdem die Anzahl behandelter Kinder nicht ausreichte, um verlässliche Schlussfolgerungen für die Sicherheit zu ziehen. Es stehen keine Daten über die potentiellen Langzeiteffekte der Gabe von Anastrozol bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Von der Europäischen Arzneimittelagentur wurde auf die Verpflichtung verzichtet, die Resultate aus Studien zu Anastrozol an einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Population mit geringer Körpergröße vorzulegen, verursacht durch Wachstumshormonmangel, Testotoxikose, Gynäkomastie und McCune-Albright-Syndrom (siehe Abschnitt 4.2).

Durch Wachstumshormonmangel bedingter Kleinwuchs

In eine randomisierte, multizentrische Doppelblindstudie wurden 52 Knaben in der Pubertät (im Alter von 11 bis einschließlich 16 Jahren) und mit GHD (Growth Hormone Deficiency) eingeschlossen und 12 bis 36 Monate lang in Kombination mit einem Wachstumshormon mit 1 mg Anastrozol/Tag oder Placebo behandelt. Die 36 Monate wurden nur von 14 Studienteilnehmern unter Anastrozol abgeschlossen.

Bei den auf das Wachstum bezogenen Parametern der vorhergesagten Körpergröße als Erwachsene, Körpergröße, SDS (Standard Deviation Score) der Körpergröße und Wachstumsgeschwindigkeit ergab sich keine statistisch signifikante Differenz zu Placebo. Daten zur abschließenden Körpergröße waren nicht verfügbar. Auch wenn die Anzahl der behandelten Kinder nicht dazu ausreichte, verlässliche Schlussfolgerungen zur Sicherheit zu ziehen, bestand eine gesteigerte Fraktur-Rate sowie ein Trend hin zu herabgesetzter Knochenmineraldichte im Arm unter Anastrozol im Vergleich zu Placebo.

Testotoxikose

In einer nicht vergleichenden multizentrischen Open-Label-Studie wurden 14 Knaben (2 bis 9 Jahre) mit Pubertas praecox (auch FMPP oder Testotoxikose) mit einer Kombination aus Anastrozol und Bicalutamid behandelt. Die primäre Zielsetzung bestand in der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der 12 Monate durchgeführten Therapie. Von den 14 rekrutierten Patienten schlossen 13 Teilnehmer die 12-monatige Kombinationsbehandlung ab (ein Patient stand für die Nachbeobachtung nicht zur Verfügung). Nach 12 Behandlungsmonaten ergab sich keine signifikante Differenz bei der Wachstumsrate, und zwar relativ zur Wachstumsrate während der 6 Monate vor Aufnahme in die Studie.

Studien zur Gynäkomastie

Bei der Studie 0006 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie mit 82 Knaben in der Pubertät (Alter zwischen 11-18 Jahren einschließlich) und mit mehr als 12 Monaten bestehender Gynäkomastie, die bis zu 6 Monate lang mit einer Anastrozol-Tagesdosis von 1 mg oder mit Placebo behandelt wurden. Zwischen der Gruppe unter 1 mg Anastrozol und der Placebo-Gruppe wurde keine signifikante Differenz bei der Anzahl der Patienten festgestellt, bei denen nach 6 Behandlungsmonaten der Rückgang des Brustvolumens 50 % oder mehr ausmachte.

Studie 0001 war als offene pharmakokinetische Studie mit mehreren Gaben von 1 mg Anastrozol/Tag an 36 Knaben in der Pubertät ausgelegt, bei denen eine Gynäkomastie von weniger als 12 Monaten Dauer bestand. Die sekundären Zielsetzungen waren: Bewertung des Anteils der Patienten mit Reduktionen relativ zur Baseline beim berechneten Volumen der Gynäkomastie beider Brustdrüsen zusammen von mindestens 50 % zwischen dem Tag 1 und nach 6 Monaten der Studienbehandlung, sowie Verträglichkeit und Sicherheit. Nach 6 Monaten wurde eine Abnahme des gesamten Brustvolumens um 50 % oder mehr bei 56 % (20/36) dieser Jungen festgestellt.

Studie zum McCune-Albright Syndrom

Bei Studie 0046 handelte es sich um eine internationale, multizentrische offene Prüfung zu Anastrozol bei 28

Mädchen (im Alter von 2 bis ≤10 Jahren) mit McCune-Albright-Syndrom (MAS). Die primäre Zielsetzung war eine Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von 1 mg Anastrozol/Tag bei Patienten mit MAS. Die Wirksamkeit der Studienbehandlung wurde basiert auf dem Anteil der Patientinnen, die die definierten Kriterien hinsichtlich vaginaler Blutungen, Knochenalter und Wachstumsgeschwindigkeit erfüllten.

Unter der Behandlung wurde keine statistisch signifikante Veränderung bei den Tagen mit Vaginalblutungen festgestellt. Es kam zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen bei der Tanner-Skala, beim mittleren Ovarvolumen oder mittleren Uterusvolumen. Im Vergleich zur bei Baseline ermittelten Rate wurde unter der Behandlung keine statistisch signifikante Änderung bei der Rate der Zunahme des Knochenalters festgestellt. Die Wachstumsrate (in cm/Jahr) war signifikant vermindert ($p<0,05$) zwischen der Zeit vor Behandlungsbeginn über die Monate 0 bis 12 hinweg und von vor Therapiebeginn bis zu den nächsten 6 Monaten (Monat 7 bis Monat 12).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Anastrozol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen werden üblicherweise innerhalb von zwei Stunden (bei Nüchterneinnahme) erzielt. Anastrozol wird langsam eliminiert, wobei die Plasmaeliminationshalbwertszeit 40 bis 50 Stunden beträgt. Nahrungsaufnahme führt zu einer geringfügigen Verzögerung der Resorption, beeinflusst jedoch nicht das Ausmaß. Diese geringfügige Verzögerung lässt bei einmal täglicher Einnahme von Anastrozol 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, 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 der 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 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 Halbwertzeit ca. 2 Tage betrug. Die *Clearance* von Anastrozol war bei Mädchen (3-10 Jahre) geringer als bei den älteren Jungen und die Exposition war höher. Anastrozol war bei Mädchen ebenfalls in hohem Maße systemisch verfügbar und wurde langsam eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Akute Toxizität

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

Chronische Toxizität

In tierexperimentellen Studien wurde Toxizität nur in hohen Dosierungen beobachtet. Studien zur Toxizität nach mehrmaliger Verabreichung wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. In den Toxizitätsstudien wurde für Anastrozol kein „No-Effect-Level" ermittelt. Jene Effekte jedoch, die unter den niedrigen Dosen (1 mg/kg/Tag) und mittleren Dosen (Hund: 3 mg/kg/Tag; Ratte: 5 mg/kg/Tag) beobachtet wurden, waren entweder auf pharmakologische oder enzyminduzierende Eigenschaften von Anastrozol zurückzuführen und gingen nicht mit signifikanten toxischen oder degenerativen Veränderungen einher.

Mutagenität

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

Teratogenität

In einer Fertilitätsstudie erhielten männliche Ratten nach dem Absetzen 10 Tage lang über ihr Trinkwasser orale Dosen von 50 oder 400 mg/l Anastrozol. Die gemessenen mittleren Konzentrationen im Plasma betrugen 44,4 (± 14,7) und 165 (±90) ng/ml. In beiden Dosisgruppen waren die Paarungsindizes negativ beeinflusst, wobei ein Rückgang der Fertilität nur bei der Dosierung von 400 mg/l offensichtlich wurde. Der Rückgang war vorübergehend, nachdem im Anschluss an eine 9-wöchige behandlungsfreie Erholungsphase alle Parameter zur Paarung und Fertilität denjenigen in der Kontrollgruppe ähnlich waren.

Die orale Applikation 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 Wirkstoffs 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 Totalresorption 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 (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 in 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.

Karzinogenität

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

Eine 2-Jahres–Onkogenitätsstudie an Mäusen führte zur Bildung benigner Ovarialtumoren und zu einer Störung 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

Anastrozol Accord 1 mg Filmtabletten

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

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 300
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Empfehlungen für die Aufbewahrung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/PVDC-/Aluminium-Blisterpackungen

Anastrozol Filmtabletten werden in Blisterpackungen mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 oder 300 Tabletten verpackt.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

80326.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.07.2010 / 06.04.2018

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig