

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Anastrozol Heumann 1 mg Filmtabletten
Anastrozol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.
Sonstige Bestandteile:
1 Filmtablette enthält 92,5 mg Lactose-Monohydrat und 0,084–0,126 mg Natrium.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Weiße, runde, bikonvexe Tablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Bei Patientinnen mit östrogenrezeptornegativen Tumoren ist die Wirksamkeit von Anastrozol Heumann bisher nicht belegt, es sei denn, die Patientinnen haben zuvor bereits auf Tamoxifen angesprochen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene, einschließlich älterer Patientinnen: Einmal täglich eine Tablette zu 1 mg p.o.

Art der Anwendung

Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) geschluckt werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Anastrozol Heumann wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Anwendung bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Einschränkung der Nierenfunktion: Bei Patientinnen mit leicht oder mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisänderung empfohlen.

Einschränkung der Leberfunktion: Bei Patientinnen mit leichten Leberfunktionsstörungen wird keine Dosisänderung empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Prämenopausale Frauen.
- Schwangere und Stillende.
- Von der gleichzeitigen Anwendung östrogenhaltiger Präparate mit Anastrozol Heumann ist abzusehen, da diese die pharmakologische Wirkung von Anastrozol Heumann aufheben würden.
- Gleichzeitiger Behandlung mit Tamoxifen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anastrozol Heumann wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, da die Unbedenklichkeit und Wirk-

samkeit bei dieser Patientengruppe nicht belegt sind.

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

Für Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung oder Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) liegen keine Daten vor, die eine sichere Anwendung von Anastrozol belegen.

Bei Frauen mit Osteoporose oder mit einem Osteoporoserisiko sollte zu Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen die Knochendichte, z. B. durch die DEXA Scanmethode, bestimmt werden. Dementsprechend sollte eine Behandlung oder Prophylaxe der Osteoporose begonnen und sorgfältig überwacht werden.

Es stehen keine Daten über die gleichzeitige Anwendung von Anastrozol und LHRH-Analoga zur Verfügung. Diese Kombinationsbehandlung sollte außerhalb von klinischen Prüfungen nicht angewendet werden.

Da Anastrozol Heumann die zirkulierenden Östrogenspiegel senkt, kann das Mittel eine Abnahme der Knochenmineraldichte bewirken. Hinreichende Daten zur Wirkung von Bisphosphonaten auf eine durch Anastrozol verursachte Verringerung der Knochendichte oder deren Nutzen bei der prophylaktischen Anwendung liegen derzeit nicht vor.

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

Eine Filmtablette enthält zwischen 0,084 und 0,126 mg Natrium. Dies ist bei Patientinnen zu berücksichtigen, die eine natriumarme Diät einhalten müssen.

Die Anwendung von Anastrozol Heumann kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Wechselwirkungsstudien mit Antipyrin und Cimetidin hat sich gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Anastrozol mit anderen Arzneimitteln nicht mit klinisch relevanten, von Cytochrom P450 vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen zu rechnen ist.

In vitro hemmte Anastrozol zwar Cytochrom P450 1A2, 2C8/9 und 3A4, doch zeigte sich in einer klinischen Wechselwirkungsstudie mit Warfarin, dass Anastrozol in einer Dosis von 1 mg keine nennenswerte Hemmung des Abbaus von Substanzen bewirkt, die über Cytochrom P450 verstoffwechselt werden. Zwischen Anastrozol und Bisphosphonaten konnten keine klinisch relevanten Wechselwirkungen nachgewiesen werden.

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.

Östrogenhaltige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Anastrozol verabreicht werden, da sie dessen pharmakologische Wirkung aufheben. Tamoxifen sollte nicht zusammen mit Anastrozol angewendet werden, da dessen pharmakologische Wirkung verringert werden kann (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Anastrozol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Anastrozol ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Anastrozol in die Muttermilch übergeht. Anastrozol ist während der Stillzeit kontraindiziert.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Anastrozol Heumann die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Während der Behandlung mit Anastrozol Heumann wurden jedoch Schwächegefühl und Somnolenz beobachtet, und solange diese Symptome bestehen, ist beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Erscheinungen sind Hitzewallungen (sehr häufig) und Asthenie (häufig). Allergische Reaktionen, darunter Angioödem, Urtikaria und Anaphylaxie, treten sehr selten auf.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | ≥1/10 |
| Häufig | ≥1/100 bis <1/10 |
| Gelegentlich | ≥1/1.000 bis <1/100 |
| Selten | ≥1/10.000 bis <1/1.000 |
| Sehr selten | <1/10.000 |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Die folgenden unerwünschten Erscheinungen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Anastrozol beobachtet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Nervensystems:

- Häufig: Kopfschmerzen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Karpaltunnelsyndrom
- Gelegentlich: Somnolenz, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Durchfall, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Gelegentlich: Erbrechen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Haarausfall, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt, Hautausschlag, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, allergische Reaktionen einschließlich Angioödem, Urtikaria und Anaphylaxie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Gelenkschmerzen/-steifigkeit, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Anorexie, überwiegend leicht ausgeprägt, Hypercholesterinämie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Hitzewallungen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufig: Scheidentrockenheit, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

Gelegentlich: Vaginale Blutungen, überwiegend leicht oder mäßig ausgeprägt

* Über vaginale Blutungen wurde gelegentlich berichtet, und zwar vorwiegend bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in den ersten Wochen nach der Umstellung von einer bisherigen Hormontherapie auf die Behandlung mit Anastrozol.

Bestehen die Blutungen fort, dann ist eine weiterführende Abklärung in Erwägung zu ziehen.

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

In der ATAC-Studie, in der Anastrozol mit Tamoxifen verglichen wurde, lag die Frakturrate nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 68 Monaten in der Anastrozolgruppe bei 22 pro 1.000 Patientinnenjahre, und in der Tamoxifengruppe bei 15 pro 1.000 Patientinnenjahre. Die unter Anastrozol beobachtete Frakturrate liegt innerhalb des für Kollektive postmenopausaler Frauen derselben Altersgruppe angegebenen Bereichs. Es wurde nicht untersucht, ob die in der ATAC-Studie bei den mit Anastrozol behan-

delten Patientinnen erhobenen Fraktur- und Osteoporoseraten eine Schutzwirkung von Tamoxifen, eine spezifische Wirkung von Anastrozol oder eine Kombination aus beiden Effekten widerspiegeln.

Die Osteoporose-Inzidenz betrug bei den mit Anastrozol behandelten Patientinnen 10,5 % und bei den mit Tamoxifen therapierten 7,3 %.

Erhöhte Werte der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase wurden gelegentlich ($\geq 0,1$ % und < 1 %) beobachtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der Behandlung mit Anastrozol ist nicht nachgewiesen.

4.9 Überdosierung

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

In klinischen Studien mit Anastrozol in verschiedenen Dosierungen wurden gesunden männlichen Probanden Einzeldosen von bis zu 60 mg, und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom von bis zu 10 mg täglich verabreicht; diese Dosierungen wurden gut vertragen. Eine Einzeldosis Anastrozol, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hat, ist nicht bekannt. Es gibt kein spezifisches Antidot, so dass die Behandlung symptomatisch erfolgen muss.

Bei der Behandlung einer Überdosierung muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass mehrere Arzneimittel eingenommen wurden. Wenn die Patientin bei Bewusstsein ist, sollte Erbrechen ausgelöst werden. Da Anastrozol keine hohe Proteinbindung besitzt, kann eine Dialyse von Nutzen sein. Darüber hinaus sind allgemein unterstützende Maßnahmen wie häufige Kontrolle der Vitalfunktionen und eine enge Überwachung der Patientin angezeigt.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Enzymhemmer
ATC-Code: L02B G03

Anastrozol Heumann ist ein potenter, hoch selektiver nicht steroidal Aromatasehemmer. Bei postmenopausalen Frauen wird Estradiol 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 Heumann den Estradiolspiegel bei postmenopausalen Frauen um mehr als 80 % senkt.

Anastrozol Heumann besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung.

Messungen vor und nach einem ACTH-Belastungstest zeigen, dass Dosen von bis zu 10 mg Anastrozol Heumann pro Tag keinerlei Einfluss auf die Bildung von Corti-

sol und Aldosteron haben. Eine Substitution von Kortikoiden ist daher nicht erforderlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Anastrozol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert, und maximale Plasmakonzentrationen werden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden (bei Nüchtereinnahme) 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 Heumann Tabletten 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. Es gibt keine Hinweise auf eine Zeit- oder Dosisabhängigkeit der pharmakokinetischen Parameter von Anastrozol.

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

Die Pharmakokinetik bei Kindern ist nicht untersucht worden.

Die Plasmaproteinbindung von Anastrozol beträgt nur 40 %.

Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen 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.

Die orale Clearance von Anastrozol bei Probanden mit stabiler Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion liegt im Bereich der bei gesunden Probanden beobachteten Werte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen fand sich eine auf die pharmakodynamische Wirkung zurückzuführende Toxizität erst in hohen Dosen.

Bei weiblichen Ratten führte die perorale Verabreichung von Anastrozol in einer Dosierung von 1 mg/kg KG/Tag zu einer hohen Inzidenz von Infertilität und in einer Dosierung von 0,02 mg/kg KG/Tag zu vermehrten Präimplantationsverlusten. Diese Effekte traten in klinisch relevanten Dosen auf. Auch beim Menschen kann eine solche Wirkung nicht ausgeschlossen werden. Diese Effekte waren auf die pharmakologischen Wirkungen der Substanz zurückzuführen und erwiesen sich nach einer 5-wöchigen applikationsfreien Phase als vollständig reversibel.

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.

Das Überleben von Rattenjungern, deren Mütter Anastrozol in einer Dosierung von 0,02 mg/kg KG/Tag und mehr erhalten hatten, war beeinträchtigt. Diese Effekte standen mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz auf den Geburtsvorgang in Zusammenhang.

Untersuchungen zur Genotoxizität von Anastrozol ergaben, dass die Substanz weder mutagen noch klastogen wirkt.

In einer Kanzerogenitätsstudie bei Ratten fanden sich in einer Dosierung, die dem 100-fachen der bei humantherapeutischen Dosen erreichten Exposition entspricht, vermehrt Leberneoplasmen und Polypen des uterinen Stromas bei den weiblichen Tieren und vermehrt Schilddrüsenadenome bei den männlichen Tieren. Diese Veränderungen werden als klinisch nicht relevant eingestuft.

Eine 2-Jahres-Onkogenitätsstudie an Mäusen führte zur Bildung benigner Ovarialtumoren und 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 Patientinnen mit Anastrozol angesehen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
Povidon (K 25)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:

Hypromellose
Macrogol 6.000
Hydriertes Baumwollsaamenöl
Modifizierte Stärke (Mais)
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 Lagerbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blisterpackungen in Umkartons
Packungsgrößen: 20 N1, 30 N1, 84 N3, 100 N3 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

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50 · 90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

73765.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

05.01.2009

10. Stand der Information

Januar 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin