

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1 mg Anastrozol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Jede Tablette enthält 87 mg Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß, runde Filmtabletten mit der Prägung „93“ auf der einen Seite und „A10“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Anastrozol ist angezeigt für die:

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, invasivem Mammakarzinom im Frühstadium beträgt die empfohlene Dauer einer adjuvanten endokrinen Therapie 5 Jahre.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Anastrozol 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 leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Anastrozol mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Für 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 Filmtabletten sind zum Einnehmen.

## 4.3 Gegenanzeigen

Anastrozol ist kontraindiziert bei

- schwangeren oder stillenden Frauen,
- Patientinnen mit bekannter 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 (Luteinisierendes Hormon [LH], Follikel-stimulierendes Hormon [FSH] und/oder Östradiolspiegel) nachgewiesen werden. Es gibt keine Daten, die eine Anwendung von Anastrozol mit LHRH-Analoga unterstützen.

Die gleichzeitige Anwendung von Tamoxifen oder östrogenhaltigen Arzneimitteln und Anastrozol sollte vermieden werden, da dies die pharmakologische Wirkung von Anastrozol verringern kann (siehe Abschnitte 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 Patientinnen mit Mammakarzinom und 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 Patientinnen mit Mammakarzinom und 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 wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Jungen mit Wachstumshormonmangel 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 Wachstumshormonmangel nicht zusätzlich zu einer Wachstumshormonbehandlung angewendet werden. Es sind keine Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen verfügbar.

### Sonstige Bestandteile

#### Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### Natrium

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

#### Doping

Die Anwendung von *Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von *Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten* als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

#### 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. Dies 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 Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen für die 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 mit der 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 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 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 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 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 Mammakarzinom, die über 5 Jahre adjuvant behandelt wurden (die Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC]-Studie).

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

Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Übelkeit, Ausschlag, Gelenkschmerzen/-steifheit, Arthritis und Asthenie.

# Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten

**ratiopharm**
**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)
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Somnolenz Karpaltunnelsyndrom* Sensorische Störungen (einschließlich Parästhesien, Geschmacksverlust und Geschmacksstörung)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Durchfall Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhung der alkalischen Phosphatase, ALT (Alaninaminotransferase) und AST (Aspartataminotransferase)
	Gelegentlich	Erhöhte Werte von Gamma-GT und Bilirubin Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag
	Häufig	Haarausfall (Alopezie) Allergische Reaktionen
	Gelegentlich	Urtikaria
	Selten	Erythema multiforme Anaphylaktoide Reaktionen Kutane Vaskulitis (einschließlich einiger Berichte von Purpura Schoenlein-Henoch)**
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie/Gelenksteifigkeit 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, 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.

# Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Die nachstehende Tabelle zeigt die Häufigkeiten von vorher spezifizierten unerwünschten Ereignissen, die nach einer medianen 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.

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

Unerwünschte Ereignisse	Anastrozol (n = 3.092)		Tamoxifen (n = 3.094)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
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 %)
Knochenbrüche	315	(10,2 %)	209	(6,8 %)
Knochenbrüche der Wirbelsäule, Hüfte oder Handgelenk-/Colles-Frakturen	133	(4,3 %)	91	(2,9 %)
Handgelenk-/Colles-Frakturen	67	(2,2 %)	50	(1,6 %)
Knochenbrüche der Wirbelsäule	43	(1,4 %)	22	(0,7 %)
Knochenbrüche der Hüfte	28	(0,9 %)	26	(0,8 %)
Katarakt	182	(5,9 %)	213	(6,9 %)
Vaginalblutungen	167	(5,4 %)	317	(10,2 %)
Ischämische kardiovaskuläre Erkrankungen	127	(4,1 %)	104	(3,4 %)
Angina pectoris	71	(2,3 %)	51	(1,6 %)
Myokardinfarkt	37	(1,2 %)	34	(1,1 %)
Koronare Herzkrankheit	25	(0,8 %)	23	(0,7 %)
Myokardiale Ischämie	22	(0,7 %)	14	(0,5 %)
Fluor vaginalis	109	(3,5 %)	408	(13,2 %)
Venöse Thromboembolien (gesamt)	87	(2,8 %)	140	(4,5 %)
Tiefe Venenthrombosen einschließlich Lungenembolie	48	(1,6 %)	74	(2,4 %)
Ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse	62	(2,0 %)	88	(2,8 %)
Endometriumkarzinome	4	(0,2 %)	13	(0,6 %)

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 68 Monaten betrug die Frakturrate in der Anastrozolgruppe 22 pro 1.000 Patientenjahre und in der Tamoxifengruppe 15 pro 1.000 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 Fraktur- 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:

[www.bfarm.de](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 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, wurde nicht ermittelt. Es gibt kein spezifisches Antidot, so dass die Behandlung symptomatisch erfolgen muss.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enzym-Inhibitoren

ATC-Code: L02BG03

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Anastrozol ist ein potenter, hoch selektiver, nicht-steroidaler Aromataseinhibitor. Bei postmenopausalen Frauen wird Östradiol hauptsächlich im peripheren Gewebe durch einen Aromatase-Enzymkomplex mit der Umwandlung von Androstendion zu Östron gebildet. Anschließend wird Östron in Östradiol umgewandelt. Bei Frauen mit Mammakarzinom 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 Standardbelastungstest zum Nachweis von Adrenokortikotropin (ACTH-Belastungstest) zeigen, dass Dosen von bis zu 10 mg Anastrozol pro Tag keinerlei Einfluss auf die Sekretion von Cortisol und Aldosteron haben. Eine Substitution von Kortikoiden ist daher nicht erforderlich.

#### Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

##### Fortgeschrittenes Mammakarzinom

##### Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom

Um die Wirksamkeit von Anastrozol verglichen mit Tamoxifen als Erstlinientherapie gegen hormonrezeptorpositive oder hormonrezeptorunbekannte, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinome bei postmenopausalen Frauen zu untersuchen, wurden zwei doppelblinde, kontrollierte Studien mit ähnlichem 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 Ansprechraten des Tumors und Unbedenklichkeit.

Hinsichtlich der primären Endpunkte zeigte Studie 1033IL/0030, dass Anastrozol in Bezug auf die Tumorprogression einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Tamoxifen hatte (Hazard-Ratio [HR] 1,42, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,11-1,82, mediane Zeit bis zur Progression 11,1 bzw. 5,6 Monate für Anastrozol und Tamoxifen,  $p = 0,006$ ); objektive Ansprechraten des Tumors waren bei Anastrozol und Tamoxifen ähnlich. Die Studie 1033 IL/0027 zeigte, dass sich Anastrozol und Tamoxifen in Bezug auf Ansprechraten des Tumors und Zeit bis zur Tumorprogression ähnlich 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 Mammakarzinom

In zwei kontrollierten klinischen Studien (Studie 0004 und Studie 0005) wurde Anastrozol an postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom untersucht, bei denen nach einer Behandlung mit Tamoxifen gegen entweder ein fortgeschrittenes Mammakarzinom oder ein Mammakarzinom im Frühstadium eine Krankheitsprogression 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

# Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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 Therapie bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom im Frühstadium

In einer großen klinischen Phase-III-Studie mit 9.366 postmenopausalen Patientinnen mit operablem Mammakarzinom, die über 5 Jahre behandelt worden waren (siehe unten), war Anastrozol gegenüber Tamoxifen in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben statistisch überlegen. Ein noch größerer Nutzen von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen bezüglich des krankheitsfreien Überlebens wurde für eine prospektiv definierte Population mit positivem Hormonrezeptorstatus beobachtet.

**Tabelle 3: Zusammenfassung der Endpunkte der ATAC-Studie: Abschlussanalyse nach 5-jähriger Behandlungsdauer**

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)			
	Intention-to-Treat-Population		hormonrezeptorpositiver Tumorstatus	
	Anastrozol (n = 3.125)	Tamoxifen (n = 3.116)	Anastrozol (n = 2.618)	Tamoxifen (n = 2.598)
<b>Krankheitsfreies Überleben<sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard Ratio	0,87		0,83	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,78 - 0,97		0,73 - 0,94	
p-Wert	0,0127		0,0049	
<b>Metastasenfreies Überleben<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard Ratio	0,94		0,93	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,83 - 1,06		0,80 - 1,07	
p-Wert	0,2850		0,2838	
<b>Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard Ratio	0,79		0,74	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,70 - 0,90		0,64 - 0,87	
p-Wert	0,0005		0,0002	
<b>Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard Ratio	0,86		0,84	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,74 - 0,99		0,70 - 1,00	
p-Wert	0,0427		0,0559	
<b>Auftreten eines Primärtumors in der kontralateralen Brust</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds Ratio	0,59		0,47	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,39 - 0,89		0,30 - 0,76	
p-Wert	0,0131		0,0018	
<b>Gesamtüberlebenszeit<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard Ratio	0,97		0,97	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,85 - 1,12		0,83 - 1,14	
p-Wert	0,7142		0,7339	

<sup>a</sup> Krankheitsfreies Überleben umfasst alle wiederkehrenden Ereignisse und ist definiert als die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten lokoregionaler Rezidive, bis zum erstmaligen Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms, bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).

<sup>b</sup> Metastasenfreies Überleben ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod (unabhängig von der Ursache).

<sup>c</sup> Die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung ist definiert als die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten lokoregionaler Rezidive, bis zum erstmaligen Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms, bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Mammakarzinom.

# Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

<sup>d</sup> Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen ist definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Mammakarzinom.

<sup>e</sup> Anzahl (%) der verstorbenen Patientinnen.

Die Kombination von Anastrozol und Tamoxifen zeigte sowohl unter allen Patientinnen als auch in der hormonrezeptorpositiven Population keine bessere Wirksamkeit als bei alleiniger Gabe von Tamoxifen. Wie dies zustande kommt, ist noch nicht klar. Dieser Behandlungsarm wurde aus der Studie herausgenommen.

Bei einer aktualisierten Nachbeobachtung nach einem medianen Zeitraum von 10 Jahren waren die Langzeiteffekte der Behandlung mit Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen vergleichbar mit früheren Analysen.

## Adjuvante Behandlung von hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom im Frühstadium, die mit Tamoxifen adjuvant behandelt wurden

In einer klinischen Phase-III-Studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) an 2.579 postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom im Frühstadium, die einer Operation mit oder ohne anschließender Radiotherapie (aber keiner Chemotherapie) unterzogen wurden (siehe unten), 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 hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens der Weiterbehandlung mit Tamoxifen statistisch überlegen war.

**Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunkte und Ergebnisse der ABCSG-8-Studie**

Studienendpunkte bzgl. der Wirksamkeit	Anzahl der Ereignisse (Häufigkeit)	
	Anastrozol (n = 1.297)	Tamoxifen (n = 1.282)
<b>Krankheitsfreies Überleben</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard Ratio	0,67	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,49 bis 0,92	
p-Wert	0,014	
<b>Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard Ratio	0,53	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,35 bis 0,79	
p-Wert	0,002	
<b>Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Hazard Ratio	0,52	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,31 bis 0,88	
p-Wert	0,015	
<b>Auftreten eines Primärtumors in der kontralateralen Brust</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds Ratio	0,46	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,19 bis 1,13	
p-Wert	0,090	
<b>Gesamtüberlebenszeit</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard Ratio	0,96	
zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall	0,63 bis 1,46	
p-Wert	0,840	

Diese Ergebnisse werden durch zwei weitere ähnliche Studien (GABG/ARNO 95 und ITA), wobei in einer dieser Studien die Patientinnen einer Operation und einer Chemotherapie unterzogen wurden, sowie eine kombinierte Analyse der Studien ABCSG 8 und GABG/ARNO 95 unterstützt.

Das Sicherheitsprofil von Anastrozol stimmte in diesen 3 Studien mit dem etablierten Sicherheitsprofil bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom im Frühstadium überein.



# Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## Knochendichte

In der Phase-III/IV-Studie SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) wurden 234 postmenopausale Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom im Frühstadium entsprechend ihrem vorbestehenden Frakturrisiko in drei Gruppen mit 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 zusätzlich randomisiert entweder 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 (ermittelt anhand der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit Hilfe von DEXA-Scans), wenn die Patientinnen mit Anastrozol 1 mg/Tag in Kombination mit Risedronat 35 mg einmal wöchentlich behandelt wurden. Darüber hinaus wurde in der mit Anastrozol 1 mg/ Tag allein behandelten Gruppe mit geringem Risiko eine statistisch nicht signifikante Abnahme der Knochendichte beobachtet. Diese Befunde spiegelten sich wider in der sekundären Wirksamkeitsvariable „Veränderung der Knochendichte der Hüfte 12 Monate nach Ausgangswert“.

Diese Studie belegt, dass bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom im Frühstadium, die mit Anastrozol behandelt werden sollen, der Einsatz von Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden könnte, um einem möglichen Knochendichteverlust entgegen zu wirken.

## 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 auf die Unbedenklichkeit zu ziehen. Über potenzielle Langzeiteffekte einer Anastrozolbehandlung bei Kindern und Jugendlichen sind keine Daten verfügbar (siehe auch Abschnitt 5.3).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Anastrozol von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit Kleinwuchs aufgrund von Mangel an Wachstumshormon (growth hormone deficiency, GHD), Testotoxikose, Gynäkomastie und McCune-Albright-Syndrom zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2).

### *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 Körpergröße 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. Dreizehn der 14 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 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 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

Gynäkomastievolumens beider Brüste gemeinsam um mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert an 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 bei 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  $\leq 10$  Jahren) mit McCune-Albright-Syndrom (MAS). Das Primärziel war die Bewertung der Unbedenklichkeit 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. 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-Monats-Periode (von Monat 7 bis Monat 12).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Anastrozol wird schnell resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen werden üblicherweise innerhalb von 2 Stunden nach Dosisaufnahme (bei Nüchtereinnahme) erzielt. Nahrungsaufnahme führt zu einer geringfügigen Verzögerung der Resorption, beeinflusst jedoch nicht deren Ausmaß. Diese geringfügige Verzögerung lässt bei einmal täglicher Einnahme von Anastrozol-Filmtabletten keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Anastrozol-Plasmakonzentration im Steady state erwarten. Nach 7 Tagesdosen 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 bei postmenopausalen Frauen ist unabhängig vom Alter.

Die Plasmaproteinbindung von Anastrozol beträgt nur 40 %.

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 Glucuronidierung. 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 Gabe unverändert. Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass Anastrozol hauptsächlich durch den 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 ist Anastrozol mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 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 Mädchen ebenfalls in hohem Maße systemisch verfügbar und wurde langsam eliminiert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Akute Toxizität

In tierexperimentellen Studien wurde Toxizität nur bei hohen Dosierungen beobachtet. In Studien zur akuten Toxizität an Nagetieren betrug die mediane 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 an Hunden betrug die mediane letale Dosis bei oraler Gabe mehr als 45 mg/kg/Tag.

#### Chronische Toxizität

In tierexperimentellen Studien wurden Nebenwirkungen nur bei hohen Dosierungen beobachtet. Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Anastrozol wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Im Rahmen der Toxizitätsstudien wurde kein "No-Effect"-Spiegel (Dosierung ohne Wirkung) 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

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

#### Reproduktionstoxizität

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 betragen 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 bei der Dosis von 400 mg/l offensichtlich wurde. Die Reduktion war vorübergehend, da alle Paarungs- und Fertilitäts-Parameter 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 hohen Auftreten von Infertilität und bei einer Dosierung von 0,02 mg/kg/Tag zu einem erhöhten Präimplantationsverlust. Diese Effekte traten bei 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 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 Abbruch der Trächtigkeit 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 Trächtigkeit bis zum 22. Tag postpartum), 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 Neoplasien der Leber und Stromapolyphen des Uterus bei weiblichen Tieren sowie 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 nicht als klinisch relevant angesehen.

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  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Povidon K30  
Carboxymethylstärke-Natrium Typ A

*Filmüberzug*

Hypromellose (E 464)  
Macrogol 400 und Macrogol 6000  
Titandioxid (E 171)

### 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

Durchsichtige Blisterpackungen aus PVC/ PVdC/Aluminiumfolie.

*Packungsgrößen:*

10, 30 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

85732.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Dezember 2017

---

# Anastrozol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 mg Filmtabletten

---

ratiopharm

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig