

Platzhalter für
Textgenehmigungsstempel

Anastrozol Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Anastrozol.

Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat 90,0 mg, Povidon K 29-32 (E1201), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (entspricht 0,21 mg Natrium), Magnesiumstearat (E470b), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171) und Macrogol 400 (E1521).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten à 1 mg Anastrozol.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Adjuvante Behandlung beim Mammakarzinom mit Östrogen- oder Progesteron-Rezeptor-positivem oder mit unbekanntem Hormon-Rezeptor-Status (Stadium I und II) bei postmenopausalen Frauen.
Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.

Dosierung/Anwendung

Bei Erwachsenen (inklusive älteren) beträgt die tägliche Dosierung 1×1 mg (= 1 Filmtablette) per os unabhängig von einer Mahlzeit.

Bei adjuvanter Therapie wird eine Behandlung von 5 Jahren empfohlen.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei leichter bis mässiger Leber- oder Niereninsuffizienz sind keine Dosisanpassungen notwendig.
Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz: siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 18 Jahren gibt es für die Anwendung von Anastrozol Devatis keine untersuchte Indikation.

Kontraindikationen

Anastrozol Devatis darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Bei schwangeren oder stillenden Frauen ist die Anwendung von Anastrozol Devatis kontraindiziert.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Anastrozol Devatis soll nicht bei prämenopausalen Frauen angewendet werden, da die Arzneimittelsicherheit und die Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Anastrozol bei Patientinnen mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz vor. Deshalb soll bei diesen Patientinnen das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Anastrozol Devatis-Behandlung zuvor sorgfältig abgewogen werden.

Anastrozol Devatis senkt die zirkulierenden Östrogenspiegel und kann deshalb zu einer Reduktion der Knochenmineraldichte und als mögliche Folge zu einem erhöhten Risiko von Frakturen führen. Bei Frauen mit Osteoporose oder mit einem Osteoporose-Risiko sollte bei der Behandlung mit Anastrozol Devatis zu Beginn der Behandlung und danach in regelmässigen Abständen eine Bestimmung der Knochendichte mittels Knochendensitometrie durchgeführt werden. Gegebenenfalls sollte eine Prophylaxe oder eine Behandlung der Osteoporose initiiert und sorgfältig überwacht werden.

Natrium

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Interaktionen

Effekte von Anastrozol auf andere Arzneimittel

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 von Anastrozol auf andere Arzneimittel unwahrscheinlich sind.

Effekte anderer Arzneimittel auf Anastrozol

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist CYP3A4 vorwiegend für den oxidativen Metabolismus und UGT1A4 vorwiegend für die Glucuronidierung von Anastrozol verantwortlich. Die gleichzeitige Verabreichung von Anastrozol Devatis mit starken Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme könnte zu einer Erhöhung oder Reduktion der Anastrozolexposition führen. Die klinische Relevanz ist unklar. Cimetidin, ein schwacher, unspezifischer Inhibitor der CYP-Enzyme, beeinflusste die Plasmakonzentrationen von Anastrozol nicht.

Andere Interaktionen

Eine Durchsicht der Sicherheitsdatenbank für klinische Studien ergab keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Wechselwirkung bei mit Anastrozol behandelten Patientinnen, die auch andere üblicherweise verordnete Arzneimittel erhielten.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen mit Anastrozol Devatis ist keine erhöhte Wirksamkeit zu erwarten.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft/Stillzeit

Anastrozol Devatis ist in der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wirkte die perorale Verabreichung von $\leq 1,0$ mg/kg/Tag bzw. $\leq 0,2$ mg/kg/Tag nicht teratogen. Es konnten lediglich pharmakologisch bedingte Effekte wie plazentare Vergrößerung bei Ratten oder Abort bei Kaninchen beobachtet werden.

Trächtigen Ratten wurde vom 17. Trächtigkeitstag bis 22 Tage post-partum $\geq 0,02$ mg/kg/Tag Anastrozol verabreicht. Die Würfe dieser Ratten zeigten aufgrund der pharmakologisch bedingten Effekte der Substanz auf den Geburtsvorgang ein beeinträchtigtes Überleben. Es wurden jedoch keine Verhaltens- oder Reproduktionsstörungen bei der Nachkommengeneration festgestellt, welche auf die Anastrozol-Behandlung der Mutter hätten zurückgeführt werden können.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Anastrozol Devatis kann einen geringen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen haben. Unter Anastrozol wurde das Auftreten von Asthenie und Schläfrigkeit beobachtet. Deshalb ist bei der Teilnahme am Strassenverkehr und der Bedienung von Maschinen Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen waren meist mild bis mässig schwer und führten nur in seltenen Fällen zu Therapieabbrüchen. Die hauptsächlichen unerwünschten Wirkungen sind Symptome des Östrogenmangels wie Hitzewallungen (32,9%) und Vaginaltrockenheit (6,8%).

Die Häufigkeiten der unerwünschten Wirkungen sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10'000$), unbekannt (basierend überwiegend auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann nicht abgeschätzt werden).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Endometriumkarzinom (0,2%)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen.

Selten: Anaphylaktische Reaktionen.

Sehr selten: Angioödem.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Cholesterolerhöhung, Anorexie, Hyperkalzämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Stimmungsschwankungen (19,3%), Depression.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (10,2%).

Häufig: Schläfrigkeit, Karpaltunnelsyndrom, sensorische Störungen, Parästhesien, Geschmacksverlust, Geschmacks-Perversion.

Nicht bekannt: eingeschränktes Erinnerungsvermögen.

Augenerkrankungen

Häufig: Katarakt.

Nicht bekannt: Trockenes Auge.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen (32,9%).

Häufig: venöse Thrombosen, ischämische kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Nausea (11,1%).

Häufig: Diarrhöe, Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der alkalischen Phosphatase, ALT und AST.

Gelegentlich: Erhöhung der Gamma-GT und des Bilirubins, Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hautausschläge (10,8%).

Häufig: Leichter Haarausfall (Alopezie).

Gelegentlich: Urtikaria.

Selten: Erythema multiforme, kutane Vaskulitis inklusive Schönlein-Henoch Purpura.

Sehr selten: Schleimhautaffektionen (Stevens-Johnson-Syndrom) gleichzeitig mit Hautausschlägen.

Nicht bekannt: Lichenoider Ausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr häufig: Muskuloskelettale Beschwerden (35,6%), Frakturen (10,2%), Arthralgie (15,1%),

Gelenksteifheit (35,6%), Arthritis (16,6%).

Häufig: Knochenschmerzen, Myalgie.

Gelegentlich: schnellender Finger.

Nicht bekannt: Tendinitis, Sehnenriss.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Leichte Vaginaltrockenheit, vaginaler Ausfluss, Vaginalblutungen während der ersten paar Behandlungswochen. Diese traten vor allem bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach dem Absetzen anderer Hormontherapien auf und sind wahrscheinlich auf Änderungen des Östradiolspiegels infolge des Therapiewechsels zurückzuführen. Sollten die Blutungen persistieren, sollen weitere Abklärungen vorgenommen werden.

Allgemeine Störungen.

Sehr häufig: Erschöpfung/Müdigkeit (18,6%), leichte bis mässiggradige Asthenie (18,6%).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es liegen nur beschränkte klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor.

Klinische Studien wurden mit verschiedenen Dosierungen durchgeführt, wobei bei gesunden männlichen Probanden bis zu 60 mg als Einzeldosis und bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom bis zu 10 mg täglich verabreicht wurde. Diese Dosen erwiesen sich als gut verträglich.

Es ist kein spezifisches Antidot bekannt, die Behandlung von Überdosierungen muss symptomatisch erfolgen. Bei deren Behandlung soll auch beachtet werden, ob gleichzeitig noch andere Arzneimittel eingenommen wurden. Bei Patientinnen, die bei Bewusstsein sind, kann allenfalls die Emesis induziert werden. Da Anastrozol nur schwach an Plasmaproteine gebunden wird, kann auch eine Dialyse wirksam sein. Im Weiteren sind generelle unterstützende Massnahmen wie gute Überwachung der Patientin und der lebenswichtigen Funktionen indiziert.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L02BG03

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Anastrozol ist ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer.

Östradiol wird bei postmenopausalen Frauen primär aus Androstendion gebildet. In den peripheren Geweben erfolgt durch das Enzym Aromatase die Umwandlung von Androstendion in Östron. Östron wird anschliessend weiter in Östradiol umgewandelt. Sensitive Untersuchungsmethoden haben gezeigt, dass Anastrozol bei postmenopausalen Frauen in einer täglichen Dosierung von 1 mg die

Östradiolkonzentration um >80% reduzieren kann. Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von zirkulierendem Östradiol einen hemmenden Effekt auf das Wachstum des Mammakarzinoms der Frau ausüben kann.

Anastrozol Devatis weist keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung auf.

Dosierungen von bis zu 10 mg Anastrozol täglich haben keinen Einfluss auf die Cortisol- oder Aldosteronsekretion, gemessen vor und nach dem ACTH-Test. Eine gleichzeitige Verabreichung von Kortikoiden ist demnach nicht erforderlich.

Klinische Wirksamkeit

Adjuvante Therapie bei Mammakarzinom

In einer 3-armigen Phase III Studie (ATAC) mit 9366 postmenopausalen Patientinnen wurde Anastrozol vs. Tamoxifen vs. die Kombination beider Substanzen verglichen. Eingeschlossen wurden Patientinnen nach Operation eines Mammakarzinoms Stadium I oder II, 84% waren Hormonrezeptor-positiv, 61% waren nodal negativ. 48% der Patientinnen hatten eine Mastektomie, die anderen 52% der Patientinnen hatten eine brusterhaltende Operation. Eine Strahlentherapie wurde bei 63%, eine Chemotherapie bei 22% der Patientinnen durchgeführt.

Die Ergebnisse der gemäss Protokoll definierten 5 Jahres-Behandlung mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 68 Monaten (1226 Ereignisse) liegen vor. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war krankheitsfreies Überleben. Die durchschnittliche Behandlungsdauer war 60 Monate. Nur 8% der Patientinnen erhielten nach 68 Monaten noch eine Therapie.

Der Vergleich von Anastrozol (3125 Patientinnen) mit Tamoxifen (3116 Patientinnen) zeigte ein geringeres Rückfallrisiko in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben in der Anastrozol-Gruppe. Für die «intention to treat»-Gruppe (ITT) war $HR=0,87$, $p=0,0127$ und für die Hormonrezeptor-positive Gruppe $HR=0,83$, $p=0,0049$.

Unter Anastrozol ereigneten sich statistisch signifikant weniger Rezidive als unter Tamoxifen ($HR=0,79$, $p=0,0005$ in der ITT-Gruppe; $HR=0,74$, $p=0,0002$ in der Hormonrezeptor-positiven Gruppe).

Anastrozol zeigte in der ITT-Population eine signifikante Überlegenheit in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen ($HR=0,086$, $p=0,04$) und einen ähnlichen Trend in der Hormonrezeptor-positiven Subgruppe ($HR=0,84$, $p=0,06$).

Das Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms war in der Anastrozol-Gruppe statistisch geringer im Vergleich zur Tamoxifen-Gruppe.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Die Wirksamkeit von Anastrozol 1 mg in der 1st line Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen wurde in zwei kontrollierten Studien (0027 und 0030) vs. Tamoxifen geprüft. In Studie 0027 betrugen die Ansprechraten (CR+PR) 32,9% vs. 32,6%; die Zeit bis zur Progression betrug in beiden Armen 8,3 Monate. In Studie 0030 betrugen die Ansprechraten

(CR+PR) unter Anastrozol 21,1% und unter Tamoxifen 17,0%; die Zeit bis zur Progression betrug unter Anastrozol 11,1 Monate vs. 5,6 Monate unter Tamoxifen. Überlebensdaten liegen für diese Studien noch nicht vor.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass nach Versagen einer Tamoxifen-Therapie mit Anastrozol 1 mg/Tag eine vergleichbare, klinische Ansprechrates (CR/PR 10,1%-10,4%) wie mit Megestrolacetat erzielt wird. Das Überleben war signifikant länger bei den mit Anastrozol behandelten Patientinnen (median time to death 26,7 Monate für Anastrozol vs. 22,5 Monate für Megestrolacetat). Bezüglich "objective tumor response" und "time to progression" fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In der Studie (SABRE) wurde bei 234 postmenopausalen Frauen mit adjuvanter Behandlung mit Anastrozol der Benefit einer gleichzeitigen Behandlung mit Risedronat 35 mg täglich untersucht. Unterschieden wurden 3 Strata:

- a. Niedriges Risiko für Frakturen (T-score 0 bis -1 ohne Vorgeschichte von Frakturen). Im Stratum Niedrigrisiko wurde neben Substitution mit Ca und Vitamin D nur mit Anastrozol behandelt.
- b. Mittleres Risiko (Osteopenie T-score <-1 bis -2 ohne Vorgeschichte von Frakturen von Frakturen und ohne Risikofaktoren wie hohes Alter, frühe Menopause, niedriges Körpergewicht, Raucher oder Frakturen bei Verwandten ersten Grades), im Stratum mittleres Risiko wurde zusätzlich zu Anastrozol entweder Risedronat oder Placebo gegeben.
- c. Hohes Risiko (Osteoporose T-score <-2 oder Osteopenie mit Risikofaktoren). Im Stratum Hochrisiko erhielten alle Patientinnen Risedronat.

Nach 12 Monaten fand sich in der Niedrigrisikogruppe keine Änderung der Knochenmineraldichte (BMD), nach 24 Monate aber eine signifikante Abnahme der BMD der Lendenwirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert um 2,07% ($p=0,01$).

Im Stratum mittleres Risiko zeigte sich sowohl nach 12 Monaten wie auch nach 24 Monaten ein Benefit der Zusatzbehandlung mit Risedronat. In der Risedronatgruppe nahm die BMD um 1,2% bzw. um 2,4% zu, in der Placebogruppe um -1,22% bzw. 1,76% ab.

Im Stratum Hochrisiko betrug der Unterschied zu Baseline nach 12 Monaten 3,36% und nach 24 Monaten 3,02%.

Frakturdaten wurden nicht berichtet.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Anastrozol ist dosislinear.

Absorption

Anastrozol wird rasch absorbiert und maximale Plasmakonzentrationen werden bei nüchternem Magen innerhalb von 2 Stunden erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 100-104%. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert zwar in geringem Masse die Geschwindigkeit, mit der die

maximale Plasmakonzentration ($C_{\max} = 36 \text{ ng/ml}$ nach Verabreichung von 1 mg Anastrozol) erreicht wird, nicht aber das Ausmass der Absorption.

Bei Einnahme von 1 mg pro Tag wird nach 7 Tagen ca. 90-95% der steady-state Plasmakonzentration erreicht.

Distribution

Anastrozol wird nur zu 40% an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen V_{dss}/F beträgt ca. 90 Liter.

Metabolismus

Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen in der Leber extensiv metabolisiert. Die Metabolisierung erfolgt durch N-Desalkylierung, Hydroxylierung und Glucuronidierung. Triazol, einer der Hauptmetaboliten in Plasma und Urin, übt selber keine hemmende Wirkung auf die Aromatase aus.

Studien an humanen Lebermikrosomen lassen darauf schliessen, dass CYP3A4 vorwiegend für den oxidativen Metabolismus und UGT1A4 vorwiegend für die Glucuronidierung von Anastrozol verantwortlich ist.

Elimination

Anastrozol wird primär über den Urin in Form von Metaboliten ausgeschieden. Innerhalb von 72 Stunden nach Verabreichung werden weniger als 10% der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Anastrozol beträgt 40-50 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Anastrozol ist bei postmenopausalen Frauen altersunabhängig.

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Die bei Probanden mit stabiler Leberzirrhose oder Niereninsuffizienz beobachtete Clearance lag im Bereich der Werte, die bei gesunden Probanden beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde die Pharmakokinetik nicht untersucht.

Präklinische Daten

Akute Toxizität

Bei der Überprüfung der akuten Toxizität betrug die mittlere letale Dosis bei Nagern nach oraler Verabreichung $>100 \text{ mg/kg/Tag}$ und nach intraperitonealer Gabe $>50 \text{ mg/kg/Tag}$. Beim Hund betrug die mittlere letale Dosis in einer oralen, akuten Toxizitätsstudie $>45 \text{ mg/kg/Tag}$.

Langzeittoxizität (bzw. Toxizität bei wiederholter Verabreichung)

Zur Überprüfung der chronischen Toxizität wurden Ratten und Hunden Mehrfachdosierungen verabreicht. Es konnte in diesen Toxizitätsstudien keine kritische Dosierung von Anastrozol ermittelt werden, oberhalb welcher Toxizitäten auftreten. Die Auswirkungen, welche bei tieferer (1 mg/kg/Tag) und bei mittlerer Dosierung (Hunde 3 mg/kg/Tag; Ratten 5 mg/kg/Tag) beobachtet wurden, waren entweder auf die pharmakologische Wirkung oder auf die enzyminduzierende Wirkung von Anastrozol zurückzuführen und waren nicht mit signifikanten toxischen oder degenerativen Veränderungen verbunden.

Mutagenität

In genetischen Toxikologiestudien war Anastrozol weder mutagen noch klastogen.

Kanzerogenität

In einer 2 Jahre dauernden Onkogenitätsstudie mit Ratten zeigte ausschliesslich die hohe Dosierung von 25 mg/kg/Tag einen Anstieg der Inzidenz von hepatischen Neoplasmen, stromalen Uteruspolypen (Weibchen) und Schilddrüsenadenomen (Männchen). Die Exposition, bei welcher diese Veränderungen auftraten, ist gegenüber der Exposition, wie sie in der Humanmedizin mit therapeutischen Dosen erreicht wird, 100fach erhöht. Die beschriebenen Veränderungen werden für die Behandlung von Patientinnen mit Anastrozol als klinisch nicht relevant eingestuft.

Eine 2-Jahres-Onkogenitätsstudie mit Mäusen ergab eine Induktion benigner Ovarialtumore und eine Veränderung in der Inzidenz lymphoretikulärer Neoplasmen (weniger histiozytäre Sarkome bei Weibchen und mehr Todesfälle aufgrund von Lymphomen). Diese Beobachtungen werden als Maus-spezifische Effekte der Aromatasehemmung und als klinisch nicht relevant für die Behandlung von Patientinnen mit Anastrozol betrachtet.

Reproduktionstoxizität

Siehe «Schwangerschaft/Stillzeit».

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei 15-30°C in der Originalverpackung lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

65922 (Swissmedic).

Packungen

Filmtabletten zu 1 mg: 30 und 100 [B].

Zulassungsinhaberin

Devatis AG, 6330 Cham

Stand der Information

Januar 2026.