

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Arimidex

Wirkstoff: Anastrozol

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Aromatasehemmer

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Filmtablette Arimidex enthält 1 mg Anastrozol.

3.3 Sonstige Bestandteile

Lactose; Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Povidon; Hypromellose; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Macrogol 300; Titandioxid (E 171).

4. Anwendungsgebiete

Fortgeschrittenes Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen.

Bei Patientinnen mit östrogenrezeptornegativen Tumoren ist die Wirksamkeit von Arimidex bisher nicht belegt, es sei denn, die Patientinnen sprachen zuvor bereits auf Tamoxifen an.

5. Gegenanzeigen

Arimidex ist kontraindiziert bei:

Prämenopausalen Frauen,

Schwangerschaft und Stillzeit,

Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min),

Patientinnen mit mäßigen oder schweren Lebererkrankungen und

Überempfindlichkeit gegen Anastrozol oder einen der sonstigen Bestandteile.

Für Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung und Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min) liegen keine Daten für eine sichere Anwendung vor.

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

Arimidex sollte nicht bei Kindern angewendet werden, da keine diesbezüglichen Erfahrungen vorliegen.

Bei Frauen, deren Menopausenstatus nicht eindeutig ist, sollte dieser durch Hormonuntersuchungen festgestellt werden.

6. Nebenwirkungen

Arimidex wurde im Allgemeinen gut vertragen.

Die bei klinischen Prüfungen beobachteten Nebenwirkungen waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt und führten nur in wenigen Fällen zum Abbruch der Behandlung.

Aufgrund der pharmakologischen Wirkung (Östrogenentzug) von Arimidex können u. a. Hitzewallungen, trockene Scheide und leichter Haarausfall auftreten.

Außerdem wurde von Magen-Darm-Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall), Schwächegefühl, Gelenkschmerzen/-steifheit, Somnolenz, Kopfschmerzen oder Hautausschlag berichtet.

Selten wurde, vor allem in den ersten Wochen nach der Umstellung von einer anderen Hormontherapie auf Arimidex, von Vaginalblutungen berichtet. Wenn solche Blutungen anhalten, sollte eine weitere Abklärung erfolgen.

Leberenzymveränderungen (erhöhte Gamma-GT oder – weniger häufig – erhöhte alkalische Phosphatase) wurden bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom beobachtet, von denen viele Leber- und/oder Knochenmetastasen hatten. Inwieweit ein ursächlicher Zusammenhang mit der Arimidex-Behandlung besteht, kann nicht beurteilt werden.

In klinischen Prüfungen wurden auch geringe Anstiege des Gesamtcholesterins beobachtet.

Bei den in klinischen Prüfungen beobachteten Thromboembolien ist ein ursächlicher Zusammenhang mit Anastrozol nicht gesichert. Nach Gabe von 1 mg Anastrozol bzw. Megestrolacetat war die Häufigkeit von Thromboembolien nicht signifikant verschieden, nach 10 mg Anastrozol hingegen war sie geringer.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Es ist nicht zu erwarten, dass Arimidex die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt. Jedoch wurden während der Behandlung gelegentlich Schwächegefühl und Somnolenz beobachtet. Bei Bestehen dieser Symptome wird die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien ergaben ebenfalls keine Hinweise auf klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Über die kombinierte Anwendung von Arimidex und anderen Arzneimitteln zur Krebsbehandlung liegen bisher keine Erfahrungen vor.

Östrogenhaltige Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Arimidex verabreicht werden, da diese dessen pharmakologische Wirkung aufheben.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung beträgt einmal täglich 1 Filmtablette.

Dies gilt auch für ältere Patientinnen sowie Patientinnen mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen oder leichten Lebererkrankungen.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtablette wird unzerkaut mit Wasser eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Die Behandlung mit Arimidex ist im Allgemeinen eine Langzeittherapie.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bisher liegen keine Erfahrungen mit Überdosierungen vor.

In Tierversuchen erwies sich die akute Toxizität von Anastrozol als gering (s. a. Abschnitt 13.2).

In klinischen Studien wurden gesunden männlichen Probanden Einzeldosen von bis zu 60 mg und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom von bis zu 10 mg Anastrozol täglich verabreicht. Diese Dosierungen wurden gut vertragen. Eine Einzeldosis, die lebensbedrohliche Symptome zur Folge hat, ist nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot, so dass die Behandlung symptomatisch erfolgen muss.

Im Falle einer Überdosierung muss in Erwägung gezogen werden, dass die Patientin verschiedene Präparate eingenommen haben könnte. Wenn sie bei Bewusstsein ist, sollte Erbrechen ausgelöst werden.

Da Anastrozol keine hohe Proteinbindung besitzt, kann eine Dialyse in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus sind allgemein unterstützende Maßnahmen wie häufige Kontrolle der Vitalfunktionen und engmaschige Überwachung der Patientin angezeigt.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Anastrozol ist ein nicht-steroidaler, hochselektiver Aromataseinhibitor.

Bei postmenopausalen Frauen wird Östradiol hauptsächlich durch enzymatische Umwandlung von Androstendion zu Östron im peripheren Gewebe und die anschließende Umwandlung von Östron in Östradiol gebildet. Bei Frauen mit Brustkrebs konnte bei einer Verminderung des zirkulierenden Östradiols ein günstiger Effekt nachgewiesen werden.

Bei postmenopausalen Frauen konnte die tägliche Gabe von 1 mg Arimidex den Östradiolplasmaspiegel um mehr als 80 % senken.

Arimidex besitzt keine gestagene, androgene oder östrogene Wirkung.

Auch bei einer Dosierung von bis zu 10 mg Anastrozol pro Tag ergaben sich keine signifikanten Veränderungen vor oder nach dem ACTH-Test, d. h. die Bildung von Cortisol und Aldosteron wird durch diese Dosen nicht beeinflusst. Ergänzende Kortikoidgaben sind daher nicht erforderlich.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität

Die mittlere letale Dosis bei Ratten und Mäusen war bei oraler Gabe > 100 mg/kg/Tag und bei intraperitonealer Gabe > 50 mg/kg/Tag. In einer Studie zur akuten Toxizität an Hunden war die mittlere letale Dosis bei oraler Gabe > 45 mg/kg/Tag.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Anastrozol wurden an Ratten und Hunden durchgeführt.

In den Toxizitätsprüfungen wurde kein "No-Effect"-Plasmaspiegel für Anastrozol ermittelt. Die bei den niedrigen (1 mg/kg/Tag) und mittleren Dosen (3 mg/kg/Tag bei Hunden bzw. 5 mg/kg/Tag bei Ratten) beobachteten Befunde waren entweder auf die pharmakologischen oder auf die enzyminduzierenden Eigenschaften von Anastrozol bei diesen Spezies zurückzuführen. Sie waren nicht mit signifikant toxischen oder degenerativen Veränderungen verbunden.

Mutagenität

Mutagenitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potential von Anastrozol.

Teratogenität

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 ergab keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Die beobachteten Befunde wie Vergrößerung der Placenta bei Ratten und Totalresorptionen bei Kaninchen waren auf die pharmakologische Wirkung von Anastrozol zurückzuführen.

Das Überleben der Jungen von Ratten, denen vom 17. Tag der Gestation bis zum 22. Tag post partum Anastrozol in Dosen von 0,02 mg/kg/Tag und mehr verabreicht worden waren, war beeinträchtigt. Diese Wirkungen standen mit den pharmakologischen Wirkungen der Substanz auf den Geburtsvorgang in Zusammenhang. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf das Verhalten oder die Reproduktionsfunktion der ersten Nachwuchsgeneration beobachtet, die auf die Behandlung des Muttertieres mit Anastrozol zurückgeführt werden könnten.

Kanzerogenität

In einer 2-Jahres-Onkogenitätsstudie an Ratten führte nur die Gabe hoher Dosen (25 mg/kg/Tag) zu einem vermehrten Auftreten von Lebertumoren und Bindegewebspolypen des Uterus bei weiblichen Tieren sowie Schilddrüsenadenomen bei

männlichen Tieren. Diese Veränderungen traten bei Dosen auf, die das 100fache der therapeutischen Dosen beim Menschen betragen, 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 für artspezifische Wirkungen der Aromatasehemmung gehalten und für die Behandlung von Patienten mit Anastrozol nicht als klinisch relevant angesehen.

13.3 Pharmakokinetik

Anastrozol wird nach oraler Gabe schnell resorbiert; üblicherweise werden innerhalb von 2 Stunden (bei nüchterner Einnahme) maximale Plasmakonzentrationen erzielt. Anastrozol wird langsam eliminiert, die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 40 bis 50 Stunden. Nahrungsaufnahme führt zu einer geringfügigen Verzögerung der Resorption, beeinflusst jedoch nicht das Resorptionsausmaß. Diese geringfügige Verzögerung läßt keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Anastrozol-Plasmakonzentration im steady-state während der einmal täglichen Einnahme von Arimidex-Filmtabletten 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.

Es liegt keine Abhängigkeit vom Alter der postmenopausalen Frauen vor.

Die Pharmakokinetik bei Kindern ist nicht untersucht worden.

Die Plasmaproteinbindung von Anastrozol beträgt 40 %.

Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen extensiv metabolisiert, wobei weniger als 10 % der Dosis innerhalb von 72 Stunden unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Metabolisierung von Anastrozol erfolgt über N-Desalkylierung, Hydroxylierung und Glukuronidierung. Die Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden. Die Aromatase wird durch Triazol, den Hauptmetaboliten im Plasma, nicht gehemmt.

Die Clearance von Anastrozol bei Probanden mit stabiler Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion unterscheidet sich nicht von der gesunder Probanden.

13.4 Bioverfügbarkeit

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Anastrozol für Arimidex-Filmtabletten beträgt ca. 100 % der einer Anastrozollösung.

14. Sonstige Hinweise

Keine.

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

Nicht über 30°C aufbewahren.

Nach Ablauf des Verfalldatums sollen die Filmtabletten nicht mehr verwendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Packung mit 30 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Anstaltspackung

18. Stand der Information

Januar 2002

Juni 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0