

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anastrozole-Teva 1 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg anastrosooli.
INN. *Anastrozolum*

Abiained:

Iga tablett sisaldab 87 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge kuni valkjas ümmarguse kujuga õhukese polümeerikattega tablett. Tableti ühel küljel on märgistus "93". Tableti teisel küljel on märgistus "A10".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Anastrosool on näidustatud:

- Kaugelearenenud hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähi raviks postmenopausis naistel.
- Varajase invasiivse hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähi adjuvantraviks postmenopausis naistel.
- Varajase invasiivse hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähi adjuvantraviks postmenopausis naistel, kes on 2 kuni 3 aastat saanud adjuvantravi tamoksifeeniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanutel, sh eakad on anastrosooli soovitatav annus üks 1 mg tablett üks kord ööpäevas.

Varajase invasiivse hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel on adjuvantse endokriinravi soovitatav kestus 5 aastat.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Lastel ja noorukitel ei ole anastrosooli soovitatav kasutada ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientidele tuleb anastrosooli manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav annust muuta. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Anastrosooli õhukese polümeerikattega tablette võetakse suu kaudu.

4.3 Vastunäidustused

Anastrosool on vastunäidustatud:

- rasedatele ja last rinnaga toitvatele naistele.
- patsientidele, kellel on teadaolevalt ülitundlikkus anastrosooli või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Anastrosooli ei tohi kasutada menopausieelses eas naistel. Iga patsiendi puhul, kelle menopausaalne staatus on kahtlane, tuleb menopausi olemasolu kinnitada biokeemiliste analüüside abil (luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradiooli tasemed). Puuduvad andmed, mis toetaksid anastrosooli kasutamist koos LHRH analoogidega.

Tuleb vältida tamoksifeeni või östrogeeni sisaldavate ravimite kasutamist koos anastrosooliga, sest see võib vähendada viimase farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Toime luu mineraalsele tihedusele

Kuna anastrosool langetab ringleva östrogeeni taset, võib see põhjustada ka luu mineraalse tiheduse langust koos sellest tuleneva luumurru riski võimaliku suurenemisega (vt lõik 4.8).

Osteoporoosiga või osteoporoosi riskiga naistel tuleb rutiinselt hinnata luu mineraalset tihedust ravi alustamisel ja seejärel regulaarsete ajavahemike tagant. Vastavalt vajadusele tuleb alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat ning jälgida patsienti hoolikalt. Tuleb kaaluda spetsiifiliste ravimite, nt bisfosfonaatide kasutamist, mis võib peatada anastrosooli poolt põhjustatud luu mineraalse tiheduse edasise vähenemise postmenopausis naistel (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Anastrosooli toimet mõõduka või raske maksakahjustusega rinnanäärmevähiga patsientidele ei ole uuritud. Maksakahjustusega isikutel võib anastrosooli ekspositsioon suureneda (vt lõik 5.2); anastrosooli manustamisel mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.2). Iga üksikpatsiendi puhul peab ravi aluseks olema individuaalse kasu/riski suhte hinnang.

Neerukahjustus

Anastrosooli toimet raske neerukahjustusega rinnanäärmevähiga patsientidele ei ole uuritud. Raske neerukahjustusega (GRF < 30 ml/min, vt lõik 5.2) patsientidel anastrosooli ekspositsioon ei suurene; raske neerukahjustusega patsientidele tuleb anastrosooli manustada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Anastrosooli ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.1).

Anastrosooli ei tohi kasutada lisaks kasvuhormoonravile kasvuhormooni puudulikkusega poistel. Olulise tähtsusega kliinilises uuringus ei leidnud tõestust efektiivsuse ega ohutuse (vt lõik 5.1). Kuna anastrosool langetab östradiooli taset, ei tohi seda kasutada lisaks kasvuhormoonravile kasvuhormooni puudulikkusega tüdrukutel. Laste ja noorukite kohta puuduvad pikaajalised ohutuselased andmed.

Ülitundlikkus laktoosi suhtes

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Anastrosool inhibeerib *in vitro* CYP isoensüüme 1A2, 2C8/9 ja 3A4. Kliinilistes uuringutes antipüriini ja varfariiniga ilmnes, et anastrosool annuses 1 mg ei inhibeeri oluliselt antipüriini ja R- ning S-varfariini metabolismi, mis näitab, et anastrosooli manustamine koos teiste ravimitega tõenäoliselt ei põhjusta kliiniliselt olulisi CYP ensüümide vahendusel tekkivaid ravimite koostoimeid. Anastrosooli metabolismi vahendavaid ensüüme ei ole identifitseeritud. Tsimetidiin, mis on CYP ensüümide nõrk mittespetsiifiline inhibiitor, ei mõjutanud anastrosooli kontsentratsiooni plasmas. Tugevate CYP inhibiitorite toime on teadmata.

Kliiniliste uuringute ohutuse andmebaasi alusel ei leitud tõendeid kliiniliselt oluliste koostoimete kohta patsientidel, kes said ravi anastrosooliga ja teiste tavaliselt välja kirjutatud ravimitega. Kliiniliselt olulisi koostoimeid bisfosfonaatidega ei täheldatud (vt lõik 5.1).

Tuleb vältida tamoksifeeni või östrogeenravi kasutamist koos anastrosooliga, sest see võib vähendada viimase farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed anastrosooli kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Anastrosool on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Puuduvad andmed anastrosooli kasutamise kohta last rinnaga toitvatel naistel. Anastrosool on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Anastrosooli toimet inimese viljakusele ei ole uuritud. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Anastrosool ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Anastrosooli kasutamisel on siiski täheldatud jõuetust ja unisust ning selliste nähtude püsides tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel rakendada ettevaatust.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevas tabelis on esitatud kliinilistest uuringutest, turuletulekujärgsetest uuringutest või spontaansetest teadetest selgunud kõrvaltoimed. Kui ei ole teisiti määratletud, on esinemissageduse

kategooriate arvestamise aluseks kõrvaltoimete hulk, mis saadi III faasi laiaulatuslikust uuringust (uuring „Arimideks, tamoksifeen, monoteeraapia või kombineeritud ravi“ [ATAC] uuring), mis viidi läbi 9366-l postmenopausis opereeritava rinnanäärmevähiga naisel, kes said adjuvantravi viie aasta jooksul.

Kõrvaltoimed on alljärgnevalt klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile (OSK). Esinemissageduste rühmad on defineeritud järgmise kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, kuumahood, iiveldus, lööve, liigesevalu, liigesejäikus, artriit ja astenia.

Tabel 1. Kõrvaltoimed vastavalt orgasüsteemi klassile ja esinemissagedusele

Kõrvaltoimed vastavalt OSK ja esinemissagedusele		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Isutus Hüperkolesteroleemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Unisus Karpaalkanali sündroom*
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Kõhulahtisus Oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Alkaalse fosfataasi,alaniinaminotransferaasi ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	Gamma-GT ja bilirubiinisalduse suurenemine Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
	Sage	Juuste hõrenemine (alopeesia) Allergilised reaktsioonid
	Aeg-ajalt	Nõgestõbi
	Harv	Multiformne erüteem Anafülaktoidne reaktsioon Kutaanne vaskuliit (sh mõned teated Henochi-Schönleini purpuri kohta)**
	Väga harv	Stevensi-Johnson'i sündroom Angioödeem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia/liigesejäikus Artriit Osteoporoos
	Sage	Luuvalu
	Aeg-ajalt	Päästiksõrm
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Tupekuivus Verejooks tupest ***
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Astenia

* Kliinilistes uuringutes osalenud patsientide hulgas teatati karpaalkanali sündroomi juhtudest sagedamini anastrosoolravi saanutel võrreldes tamoksifeeni saanud patsientidega. Enamikul juhtudel esines see kõrvaltoime siiski patsientidel, kellel esinesid selle seisundi tekkeks kindlad riskitegurid.

** Kuna ATAC uuringus kutaanset vaskuliiti ja Henochi-Schönleini purpurit ei täheldatud, võib nende nähtude esinemissagedust halvima hinnatava väärtuse alusel hinnata teminiga „harv“ ($\geq 0,01\%$ ja $< 0,1\%$).

*** Vaginaalsed verejooksu on esinenud aeg-ajalt, peamiselt kauglearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel esimestel nädalatel pärast hormoonravilt üleminekut anastrosoolile. Kui verejooks jätkub, tuleks kaaluda täiendavate uuringute läbiviimist.

Järgnevas tabelis on esitatud eelnevalt määratletud kõrvaltoimete esinemissagedused ATAC uuringus pärast keskmiselt 68-kuulist jälgimisperioodi sõltumata tekkepõhjustest, mis registreeriti patsientidel uuringuravimi võtmise ajal ja kuni 14 päeva jooksul pärast ravi katkestamist.

Tabel 2. ATAC uuringu eelnevalt määratletud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed	Anastrosool (n=3092)	Tamoksifeen (n=3094)
Kuumahood	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Liigeste valu/kangus	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Meeleoluhäired	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Jõuetus/asteenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Iiveldus ja oksendamine	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Luumurrud	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Lülisamba-, reieluukaela või randme (Colles'i) murrud	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Randme-/Colles'i murrud	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Lülisambamurrud	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Reieluukaela murrud	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakt	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginaalne verejooks	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Isheemiline südame-veresoonkonna haigus	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Stenokardia	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Südamelihaseinfarkt	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Koronaarhaigus	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Müokardi isheemia	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginaalne voolus	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Mistahes venoosne trombemboolne tüsistus	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Süvaveenide trombemboolsed tüsistused, sh kopsuemboolia	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Isheemilised tserebrovaskulaarsed tüsistused	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endomeetriumivähk	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Anastrosooli ja tamoksifeeni rühmas olid luumurdude esinemissagedused keskmiselt 68 kuud kestnud jälgimisperioodi möödudes vastavalt 22 ja 15 luumurdu 1000 patsiendiaasta kohta.

Anastrosooli rühmas täheldatud luumurdude esinemissagedus sarnaneb vanusega kohandatult postmenopausis patsientide populatsioonidele.

Osteoporoosi esinemissagedus oli anastrosooli saanud patsientidel 10,5% ja tamoksifeeni saanutel 7,3%.

Ei ole selge, kas ATAC uuringus täheldatud luumurdude ja osteoporoosi esinemissagedused anastrosooli saanud patsientide hulgas väljendavad tamoksifeeni kaitsvat toimet, anastrosooli spetsiifilist toimet või mõlemat.

4.9 Üleannustamine

Anastrosooli juhusliku üleannustamise kohta on vähe kliinilisi kogemusi. Loomkatsetes oli anastrosooli äge toksilisus madal. Kliinilistes uuringutes on kasutatud erinevaid anastrosooli annuseid, tervetele meessoost vabatahtlikele on manustatud ühekordse annusena kuni 60 mg anastrosooli ja kauglearenenud rinnavähiga postmenopausis naistele on manustatud kuni 10 mg anastrosooli; nimetatud annused olid hästi talutavad. Anastrosooli ühekordset annust, mis viib eluohtlike

sümptomiteni, ei ole määratletud. Üleannustamise puhul puudub spetsiifiline antidoot ja ravi peab olema sümptomaatiline.

Üleannustamist ravides tuleb arvestada võimalusega, et korraga võib olla võetud mitmeid ravimeid. Kui patsient on teadvusel, võib esile kutsuda oksendamise. Dialüüsist võib abi olla, sest anastrosool ei seonu tugevasti valkudega. Näidustatud on üldtoetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitajate ja patsiendi hoolikas jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ensüümide inhibiitorid
ATC-kood: L02BG03

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Anastrosool on tugevatoimeline ja kõrge selektiivsusega mittesteroidne aromataasi inhibiitor. Postmenopausis naistel toimub östrogeeni süntees peamiselt perifeersetes kudedes androstenediooni muutmisel aromataasi ensüümkompleksi abil östrooniks.

Järgnevalt muudetakse östroon östradiooliks. Verega ringleva östradiooli kontsentratsiooni langetamine veres on andnud häid tulemusi rinnavähiga patsientide ravis. Kõrge tundlikkusega analüüsimeetodi abil määratuna päsib anastrosooli ööpäevane annus 1 mg postmenopausis naistel östradiooli tootmist koguni 80% võrra.

Anastrosoolil puudub progestogeenne, androgeenne või östrogeenne aktiivsus.

Anastrosooli ööpäevased annused kuni 10 mg ei oma mingit toimet kortisooli ega aldosterooni sekretsioonile, mõõdetuna enne või pärast standardset adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) stimulatsioonitesti. Seetõttu ei ole kortikoidide lisamine vajalik.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kaugelearenenud rinnavärvähiga

Kaugelearenenud rinnavärvähiga postmenopausis naiste esmavaliku ravi

Kaks topeltpimedat kontrollitud kliinilist uuringut, mille ülesehitus oli sarnane (uuring 1033IL/0030 ja uuring 1033IL/0027), viidi läbi anastrosooli ja tamoksifeeni efektiivsuse võrdlemiseks esmavaliku ravimina kasutamisel hormoonretseptor-positiivse või hormoonretseptor-teadmata lokaliseerunud või metastaatilise rinnavärvähiga patsientide ravis postmenopausis naistel. Kokku 1021 patsienti said juhuvaliku alusel kas 1 mg anastrosooli üks kord ööpäevas või 20 mg tamoksifeeni üks kord ööpäevas. Mõlema uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid aeg tuumori progresseerumiseni, kasvaja objektiivse ravivastuse määr ja ohutus.

Esmaste tulemusnäitajate osas ilmnas uuringus 1033IL/0030, et anastrosooli puhul oli tamoksifeeni ees statistiliselt oluline eelis, mis puudutab aega tuumori progresseerumiseni (riskimäär (HR) 1,42, usaldusintervall (CI) 95% (1,11, 1,82)); keskmine aeg progresseerumiseni 11,1 kuud anastrosooli ja 5,6 kuud tamoksifeeni kasutamisel, $p = 0,006$; kasvaja objektiivse ravivastuse määr oli ühesugune nii anastrosooli kui tamoksifeeni puhul. Uuringust 1033IL/0027 ilmnas, et kasvaja objektiivse ravivastuse määr ja aeg kasvaja progresseerumiseni olid anastrosoolil ja tamoksifeenil sarnased. Teiseste tulemusnäitajate tulemused toetasid esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate tulemusi. Mõlema uuringu kõigis ravirühmades esines ravi jooksul liiga vähe surmajuhte, et teha järeldusi üldise elulemuse erinevuste suhtes.

Kaugelearenenud rinnavärvähiga postmenopausis naiste teisese valiku ravi

Kahes kliinilises uuringus (uuring 0004 ja uuring 0005) uuriti anastrosooli kasutamist kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel, kelle haigus oli progresseerunud pärast kas varajase või kaugelearenenud rinnanäärmevähiga ravi tamoksifeeniga. Kokku 764 patsienti said juhuvaliku alusel kas 1 mg või 10 mg anastrosooli üks kord ööpäevas või 40 mg megestroolsetaati neli korda ööpäevas. Esmasteks efektiivsusmuutujateks olid aeg progresseerumiseni ja objektiivse ravivastuse määr. Samuti arvutati välja pikaajalise (üle 24 nädala) stabiilse haiguse määr, progresseerumise määr ja elulemus. Kummaski uuringus ei esinenud mistahes efektiivsusnäitajate osas olulisi erinevusi ravirühmade vahel.

Varajase invasiivse rinnanäärmevähiga adjuvantravi hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel
Suur III faasi kliiniline uuring, mis viidi läbi 9366 postmenopausaalses eas operaabelse rinnavähiga naisel, keda raviti 5 aasta jooksul (vt allpool) näitas, et anastrosool omab statistiliselt olulisi eeliseid haigusvaba elulemuse osas võrreldes tamoksifeeniga. Tamoksifeeniga võrreldes täheldati anastrosooli suuremaid eeliseid haigusvaba elulemuse osas hormoonretseptor-positiivse kasvaja patsientidel.

Tabel 3. ATAC uuringu tulemusnäitajate kokkuvõte: 5-aastase ravi läbinute analüüs

Efektiivsuse näitajad	Juhtude hulk (sagedus)			
	Ravikavatsuslik populatsioon		Hormoonretseptor-positiivse tuumori staatus	
	anastrosool (n=3125)	tamoksifeen (n=3116)	anastrosool (n=2618)	tamoksifeen (n=2598)
Haigusvaba elulemus^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Riskide suhe	0,87		0,83	
2-poolne 95% CI	0,78 kuni 0,97		0,73 kuni 0,94	
p-väärtus	0,0127		0,0049	
Kaugmetastaasivaba elulemus^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Riskide suhe	0,94		0,93	
2-poolne 95% CI	0,83 kuni 1,06		0,80 kuni 1,07	
p-väärtus	0,2850		0,2838	
Aeg retsidiivi tekkeni^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Riskide suhe	0,79		0,74	
2-poolne 95% CI	0,70 kuni 0,90		0,64 kuni 0,87	
p-väärtus	0,0005		0,0002	
Aeg kaugmetastaasi tekkeni^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Riskide suhe	0,86		0,84	
2-poolne 95% CI	0,74 kuni 0,99		0,70 kuni 1,00	
p-väärtus	0,0427		0,0559	
Vastaspoolse rinnavähi esmane vähk	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Tõenäosuste suhe	0,59		0,47	
2-poolne 95% CI	0,39 kuni 0,89		0,30 kuni 0,76	
p-väärtus	0,0131		0,0018	
Üldine elulemus^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Riskide suhe	0,97		0,97	
2-poolne 95% CI	0,85 kuni 1,12		0,83 kuni 1,14	
p-väärtus	0,7142		0,7339	

- Haigusvaba elulemus hõlmab kõiki retsidiveerumise juhtusid ja see on määratletud kui esmane regionaalne retsidiveerumine, esmane vastaspoolne rinnavähi, kaugmetastaas või surm (mistahes põhjustel).
- Kaugmetastaasivaba elulemus on määratletud kui esmane kaugmetastaasi teke või surm (mistahes põhjustel).
- Aeg retsidiveerumiseni on määratletud kui esmise lokaalse kasvaja teke, vastaspoolse rinnavähi esmane teke, kaugmetastaasi teke või surm rinnavähi tagajärjel.

- d. Aeg kaugmetastaasi tekkeni on määratletud kui esmase kaugmetastaasi teke või surm rinnanäärmevähi tagajärjel.
- e. Surnud patsientide arv (%).

Anastrosooli ja tamoksifeeni kombinatsiooni puhul ei ilmnunud mingit paremat efektiivsust võrreldes tamoksifeeniga nii kõigil patsientidel kui ka hormoonretseptor-positiivses populatsioonis. See ravirühm katkestas uuringu.

Mediaalselt 10-aastase ajakohastatud jälgimisperioodi pikaajalisel võrdlemisel ilmnis, et anastrosooli ja tamoksifeeni ravitoimete tulemused olid kooskõlas varasemate analüüsidega.

Varajase invasiivse hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi patsientidel, kes saavad adjuvantravi tamoksifeeniga

III faasi uuringus (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*, Austria rinnanäärme- ja kolorektaalvähi uuringurühm [ABCSG 8]), milles osales 2579 hormoonretseptor-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga postmenopausis naist, keda oli opereeritud ja kes võisid olla saanud kiiritusravi ning kes ei olnud saanud kemoteeraapiat (vt allpool), oli pärast keskmiselt 24 kuud kestnud jälgimisperioodi haigusvaba elulemus statistiliselt parem juhul, kui pärast kaheaastast adjuvantravi tamoksifeeniga jätkati ravi anastrosooliga ega jätkatud tamoksifeeni kasutamist.

Tabel 4. ABCSG 8 uuringu tulemusnäitajad ja tulemuste kokkuvõte

Efektiivsuse näitajad	Juhtude hulk (sagedus)	
	anastrosool (n=1297)	tamoksifeen (n=1282)
Haigusvaba elulemus	65 (5,0)	93 (7,3)
Riskide suhe	0,67	
2-poolne 95% CI	0,49 kuni 0,92	
p-väärtus	0,014	
Aeg mistahes retsidiivi tekkeni	36 (2,8)	66 (5,1)
Riskide suhe	0,53	
2-poolne 95% CI	0,35 kuni 0,79	
p-väärtus	0,002	
Aeg kaugmetsastaasi tekkeni	22 (1,7)	41 (3,2)
Riskide suhe	0,52	
2-poolne 95% CI	0,31 kuni 0,88	
p-väärtus	0,015	
Esmane vastaspoole rinnanäärmevähk	7 (0,5)	15 (1,2)
Tõenäosuste suhe	0,46	
2-poolne 95% CI	0,19 kuni 1,13	
p-väärtus	0,090	
Üldine elulemus	43 (3,3)	45 (3,5)
Riskide suhe	0,96	
2-poolne 95% CI	0,63 kuni 1,46	
p-väärtus	0,840	

Neid tulemusi toetasid kahe hilisema sarnase uuringu (GABG/ARNO 95 ja ITA) tulemused, millest ühes olid patsiendid saanud operatiivset ravi ja kemoteeraapiat, samuti ABCSG 8 ja GABG/ARNO 95 kombineeritud analüüs.

Anastrosooli ohutusprofiil nendes 3 uuringus oli vastavuses hormoonretseptor-positiivse algstaadiumis rinnavähiga postmenopausis naiste teadaoleva ohutusprofiiliga.

Luu mineraalne tihedus (LMT)

III/IV faasi uuringus (SABRE - *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*, anastrosooli ja bisfosfonaat risendronaadi uuring) osales 234 hormoonretseptor-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga postmenopausis naist, kellele oli määratud raviks 1 mg anastrosooli ööpäevas, kes stratifitseeriti madala, mõõduka ja kõrge riski rühmadesse vastavalt neil esinevale fragiilse luumurru riskile. Esmaseks tulemusnäitajaks oli lumbaallüli luumassi tihedus mõõdetuna DEXA skaneeringu abil. Kõik patsiendid said raviks D-vitamiini ja kaltsiumi. Madala riskirühma patsiendid said ainult anastrosooli (N=42), mõõdukasse riskirühma kuulujad randomiseeriti saama anastrosooli koos 35 mg risendronaadiga üks kord nädalas (N=77) või anastrosooli koos platseeboga (N=77) ning kõrgesseriskigruppi kuulujad said anastrosooli koos 35 mg risendronaadiga üks kord nädalas (N=38). Esmaseks tulemusnäitajaks oli lumbaallüli luumassi tiheduse muutus 12 kuu pärast ravieelsega võrreldes.

12 kuu põhianalüüs näitas, et isegi patsientidel, kelle risk fragiilse luumurru tekkeks oli mõõdukas kuni suur, ei vähenenud luumassi tihedus (lumbaallüli luu mineraalset tihedust määrati DEXA skaneeringu abil), kui nad kasutasid anastrosooli 1 mg ööpäevas kombinatsioonis risendronaadiga 35 mg üks kord nädalas. Lisaks leiti statistiliselt ebaolulist LMT vähenemist madala riskirühma patsientidel, kes said raviks ainult anastrosooli 1 mg ööpäevas. Need tulemused peegeldusid sekundaarses efektiivsusmuutujas, milleks oli puusade totaalse LMT muutus 12 kuu pärast ravieelsega võrreldes.

See uuring tõestas, et varajases staadiumis rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas naistel, kellel raviskeemi kuulub anastrooolravi, tuleks võimaliku luu mineraalide kao kupeerimiseks kaaluda bisfosfonaatide kasutamist.

Lapsed

Anastroool ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Uuritud pediaatrilistes populatsioonides ei ole efektiivsus tõestatud (vt allpool). Ravitud laste arv oli liiga piiratud, et saaks teha mingeid usaldusväärseid järeldusi ohutuse suhtes. Anastrooolravi võimalike pikaajaliste toimete kohta lastel ja noorukitel puuduvad andmed (vt ka lõik 5.3).

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest esitada anastrosooli uuringute tulemused ühes või mitmes pediaatrilise populatsiooni alarühmas, mis kajastavad kasvuhormooni puudusest (KHP) tingitud lühikest kasvu, testotoksikoosi, günekomastiat ja McCune-Albright'i sündroomi (vt lõik 4.2).

Kasvuhormooni puudusest tingitud lühike pikkuskasv

Randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus hinnati 52 KHP-ga murdeelist noormeest (vanuses 11...16 aastat, viimane kaasa arvatud), kes said 12...36 kuu jooksul raviks kasvuhormooni kombinatsioonis kas anastroooliga 1 mg/ööpäevas või platseeboga. Ainult 14-l anastrooolravi saanud isikul kestis ravi 36 kuud.

Kasvuga seotud parameetrite (ennustatav täiskasvanupikkus, pikkus, pikkuse SDS (standarddeviatsioon) ja pikkuskasvu kiirus) statistiliselt olulist erinevust platseeboga võrreldes ei leitud. Puuduvad lõpliku kehapikkuse andmed. Ehkki ravitud laste arv oli liiga piiratud, et teha mingeid usaldusväärseid järeldusi ohutuse kohta, esines anastrooolravi harus platseeboga võrreldes siiski suurenenud luumurdude esinemissagedus ja kalduvus luu mineraalse tiheduse vähenemisele.

Testotoksikoos

Avatud, mitte võrdlevas mitmekeskuselises uuringus hinnati 14 meessoost patsienti (vanuses 2...9 aastat), kellel oli perekondlik meessoo varane puberteet, mida nimetatakse ka testotoksikoosiks, ja kes said ravi anastrosooli ja bikalutamiidi kombinatsiooniga. Peamiseks eesmärgiks oli hinnata selle kombineeritud raviskeemi ohutust ja efektiivsust 12 kuu jooksul. 14-st kaasatud patsiendist lõpetas 12-kuulise kombineeritud ravi kolmteist (üks patsient langes välja jälgimisperioodil). Pärast 12-kuulist ravi ei leitud olulist kasvukiiruse erinevust võrreldes kasvukiirusega 6 uuringusse kaasamisele eelnenud kuu jooksul.

Günekomastia uuringud

Uuring 0006 oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring 82 murdeealisel noormehel (vanuses 11...18 aastat, viimane kaasa arvatud), kellel esines kauem kui 12 kuud kestnud günekomastia ja kes said kuni 6 jooksul igapäevast ravi kas anastroooliga 1 mg ööpäevas või platseeboga. 1 mg anastrooolravirühma ja platseeborühma vahel ei esinenud pärast 6-kuulist ravi olulist erinevust patsientide arvus, kellel rinnanäärmete kogumaht oli vähenenud 50% või enam.

Uuring 0001 oli avatud, korduvannusega farmakokineetiline uuring anastroooli annusega 1 mg ööpäevas, mis viidi läbi 36 murdeealisel noormehel, kellel esines vähem kui 12 kuud kestnud günekomastia. Sekundaarseteks eesmärkideks oli hinnata patsientide osakaalu, kellel ravieelsega võrreldes vähenes mõlema rinnanäärme günekomastia arvestuslik maht vähemalt 50% ajavahemikul esimesest ravipäevast uuringu 6. ravikuu lõpuni ning patsientide taluvust ja ohutust. Rinnanäärmete kogumahu vähenemist 50% või rohkem täheldati pärast 6-kuulist ravi 56%-l (20/36) poistest.

McCune'i-Albrighti sündroomi uuring

Uuring 0046 oli rahvusvaheline mitmekeskuseline avatud eksploratiivne anastroooli uuring, mis viidi läbi 28 tüdrukul (vanuses 2 kuni ≤10 aastat), kellel oli McCune'i-Albrighti sündroom (MAS). Esmaseks eesmärgiks oli hinnata anastroooli ohutust ja efektiivsust annuses 1 mg ööpäevas MAS-ga patsientidel. Uuringuravi efektiivsus põhines patsientide osakaalul, kes täitsid vaginaalse verejooksu, luuvanuse ja kasvukiirusega seotud kindlaksmääratud tingimused.

Ravi ajal ei täheldatud statistiliselt olulist erinevust vaginaalse verejooksuga päevade esinemissageduses. Nii Tanneri skaalal kui ka munasarja keskmises ruumalas ja emaka keskmises ruumalas kliiniliselt olulisi muutusi ei esinenud. Luuvanuse suurenemise kiiruses ei leitud statistiliselt olulist erinevust võrreldes ravieelse kiirusega. Kasvukiirus (cm/aastas) vähenes märkimisväärselt ($p<0,05$) ravieelsel ajal 0...12 kuu jooksul eriti ravieelse aja teisel poolaastal (7...12 kuul).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Anastroool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse tavaliselt kahe tunni jooksul pärast manustamist (paastuseisundis). Toit vähendab pisut imendumiskiirust, mitte aga selle ulatust. Imendumiskiiruse vähenemine muutus ei põhjusta tõenäoliselt anastroooli tablettide üks kord ööpäevas manustamisel kliiniliselt olulisi muutusi tasakaalukontsentratsioonid. Pärast 7-päevast manustamist saavutatakse ligikaudu 90% kuni 95% anastroooli tasakaalukontsentratsioonist vereplasmas ja 3- kuni 4-kordne akumulatsioon. Puuduvad tõendid anastroooli farmakokineetiliste parameetrite sõltuvuse kohta ajast või annuse suuruselt.

Anastroooli farmakokineetika ei sõltu postmenopausis naise vanusest.

Anastroool seondub ainult 40% ulatuses plasmavalkudega.

Anastroool eritub aeglaselt, eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 40...50 tundi. Postmenopausis naiste organismis metaboliseeritakse anastroool ulatuslikult, 10% manustatud annusest eritub 72 tunni jooksul muutumatult uriiniga. Anastroool metaboliseerub N-dealküleerimise, hüdroksüleerimise ja glükuroniseerimise teel. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Plasma ja uriini peamine metaboliit triasool ei inhibeeri aromataasi.

Neeru- või maksakahjustus

Anastroooli näiv kliirens (CL/F) pärast suukaudset manustamist oli stabiilse maksatsirroosiga vabatahtlikel ligikaudu 30% väiksem kui vastavas kontrollrühmas (uuring 1033IL/0014). Maksatsirroosiga vabatahtlikel jäi anastroooli kontsentratsioon plasmas siiski samasse vahemikku kui teistes uuringutes tervetel uuritavatel täheldatud. Anastroooli kontsentratsioonid, mida täheldati pikaajalise efektiivsuse uuringutes maksakahjustusega patsientidel, jäid samasse vahemikku kui ilma maksakahjustuseta patsientide anastroooli kontsentratsioonid plasmas.

Anastroooli näiv kliirens (CL/F) pärast suukaudset manustamist jäi raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min) patsientidel, uuringus 1033IL/018, muutumatuks, mis on kooskõlas faktiga, et

anastrosool elimineerub peamiselt metaboolsel teel. Anastrosooli kontsentratsioonid plasmas, mida täheldati pikaajalistes efektiivsusuuringutes neerukahjustusega patsientidel, jäid samasse vahemikku nagu anastrosooli kontsentratsioonid plasmas, mida täheldati ilma neerukahjustuseta patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb anastrosooli manustamisel rakendada ettevaatust (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Murdeas günekomastiaga poistel (10...17-aastased) imendus anastrosool kiiresti, jaotus laialdaselt ja elimineerus aeglaselt poolväärtusajaga ligikaudu 2 ööpäeva. Tüdrukutel (3...10-aastased) oli anastrosooli kliirens aeglasem kui vanematel poistel ning ekspositsioon oli suurem. Tüdrukutel jaotus anastrosool laialdaselt ning elimineerus aeglaselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet näidustatud populatsioonile.

Äge toksilisus

Loomkatsetes täheldati toksilisust ainult suurte annuste puhul. Ägeda toksilisuse uuringutes närilistel oli anastrosooli keskmine surmav annus suurem kui 100 mg/kg/ööpäevas suu kaudu manustatuna ja suurem kui 50 mg/kg/ööpäevas intraperitoneaalselt manustatuna. Ägeda suukaudse toksilisuse uuringus koortel ületas keskmine letaalne annus 45 mg/kg/ööpäevas.

Korduvtoksilisus

Loomkatsetes täheldati kõrvaltoimeid ainult suurte annuste puhul. Korduvtoksilisuse uuringud viidi läbi rottidel ja koortel. Toimeta annuseid anastrosooli toksilisuse uuringutes ei õnnestunud määrata, kuid toimed, mis saadi väikeste (1 mg/kg/ööpäevas) ja keskmiste annuste (koortel 3 mg/kg/ööpäevas; rottidel 5 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel, olid seotud kas anastrosooli farmakoloogiliste või ensüüme aktiveerivate omadustega ja nendega ei kaasnenud olulisi toksilisi ega degeneratiivseid muutusi.

Mutageensus

Anastrosooli geneetilise toksilisuse uuringud näitavad, et anastrosool ei ole mutageenne ega klastogeneenne.

Reproduktsioonitoksilisus

Fertiilsuse uuringus manustati äsja võõrutatud isastele rottidele 10 nädala jooksul suukaudselt joogivee kaudu anastrosooli annuses 50 või 400 mg/l. Keskmisteks kontsentratsioonideks plasmas mõõdeti vastavalt 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml ja 165 (± 90) ng/ml. Mõlemas annustamisrühmas ilmnes kahjulik toime paaritumisindeksile, kuid fertiilsuse vähenemine avaldus vaid 400 mg/l annuste puhul. See vähenemine oli mööduv, kuna pärast 9-nädalast ravivaba taastumisperioodi olid kõik paaritumis- ja fertiilsusnäitajad samasugused kui kontrollgrupis.

Anastrosooli suukaudne manustamine emastele rottidele annuses 1 mg/kg/ööpäevas põhjustas viljatuse olulist sagenemist ning annuses 0,02 mg/kg/ööpäevas põhjustas viljastatud munaraku implanteerumise häirete tõusu. Need toimed esinesid kliiniliselt oluliste annuste juures. Toimet inimesele ei saa välistada. Need toimed olid seotud ravimi farmakoloogiliste omadustega ning möödusid täielikult pärast 5 nädala pikkust ravimi manustamise katkestamist.

Anastrosooli suukaudne manustamine tiinetele rottidele ja küülikutele ei põhjustanud teratogeenseid toimeid annuste juures vastavalt kuni 1,0 ja 0,2 mg/kg/ööpäevas. Ilmnunud toimed (platsenta

suurenemine rottidel ja tiinuse katkemine küülikutel) olid seotud ravimi farmakoloogiliste omadustega.

Poegade ellujäämine oli ohustatud rottidel, kellele manustati anastrosooli 0,02 mg/kg/ööpäevas ja rohkem (alates 17. tiinuspäevast kuni 22. poegimisjärgse päevani). See toime oli seotud anastrosooli farmakoloogilise toimega sünnitegevusele. Anastrosooli saanud loomade esimese põlvkonna järglastel ei täheldatud negatiivseid kõrvaltoimeid nende käitumisele ega sigimisvõimele.

Kantserogeensus

Kaks aastat väldanud onkogeneesi uuring rottidel näitas, et ainult suurte annuste (25 mg/kg/ööpäevas) kasutamisel suurenes maksatuumorite ja emakakeha polüüpide esinemissagedus emasloomadel ja kilpnäärme adenoomide esinemissagedus isasloomadel. Need muutused ilmnesid inimeste raviannustest 100 korda suuremate annuste korral ega peeta patsientide ravi seisukohast kliiniliselt oluliseks.

Kaks aastat väldanud onkogeneesi uuringus hiirtega täheldati healoomuliste munasarjakasvajate teket ja muutusi lümforetikulaarsete tuumorite esinemissageduses (vähem histiotsüütseid sarkoome emasloomadel ja rohkem lümfoomist põhjustatud surmajuhte). Neid muutusi peetakse hiirtele spetsiifiliseks aromataasi pärssimisest tingitud toimeks ja seda ei peeta patsientide ravi seisukohast kliiniliselt oluliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat (E572)
Povidoon K-30
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400
Makrogool 6000
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PVdC/Al blistrid.

Pakendi suurused:

1, 14, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 ja 300 õhukese polümeerikattega tabletti.

Haiglapakendites on 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

Haigla üksikannusega pakendites on 10 (10 x 1), 50 (50 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

564407

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.10.2007/21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2012