

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AXASTROL, 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 65 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Valged, ümmargused, ligikaudu 6,6 mm diameetriga õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud östrogeenretseptor-positiivse rinnanäärmevähi ravi postmenopausis naistel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Axastrolit soovitatakse annus täiskasvanutele, sh eakatele on üks 1 mg tablett üks kord ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Lapsed

AXASTROL'i ei soovitata lastel ja noorukitel kasutada ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustuse korral ei ole soovitatav annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientidele AXASTROL'i manustamisel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksahaiguse korral ei ole soovitatav annust muuta. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide ravimisel on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Axastrol on suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Rasedad või imetavad naised.
Ülitundlikkus anastrooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

AXASTROL'i ei tohi kasutada premenopausis naistel. Kui patsiendi menopausaalse staatuse kohta esineb kahtlusi, tuleb see kindlaks määrata biokeemiliselt (luteiniseeriva hormooni [LH], folliikuleid stimuleeriva hormooni [FSH] ja/või östradiooli sisalduse järgi). Puuduvad andmed, mis toetaksid AXASTROL'i kasutamist koos LHRH analoogidega.

Tamoksifeeni või östrogeni sisaldava ravi samaaegset kasutamist koos AXASTROL'iga tuleb vältida, sest see võib vähendada viimase farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Toime luu mineraalsele tihedusele

Kuna AXASTROL langetab tsirkuleerivate östrogenide taset, võib see põhjustada luu mineraalse tiheduse vähenemist, mille võimalik tagajärg on luumurruriski suurenemine (vt lõik 4.8).

Osteoporoosi või selle tekkeriskiga naistel tuleb enne ravi alustamist ja ravi ajal regulaarselt mõõta luu mineraalset tihedust. Vajadusel alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat ja patsienti hoolikalt jälgida. Spetsiifilise ravi, nt bisfosfonaatide, kasutamine võib peatada AXASTROL'ist tingitud luumassi edasise vähenemise postmenopausis naistel ning selle kasutamist võib kaaluda (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

AXASTROL'i kasutamist ei ole uuritud rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel esineb mõõdukas või raske maksakahjustus. Maksakahjustusega patsientidel võib suurened aenastrosooli ekspositsioon (vt lõik 5.2).

AXASTROL'i manustamisel mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2). Ravi peab iga patsiendi puhul lähtuma kasu ja riski hinnangust.

Neerukahjustus

AXASTROL'i kasutamist ei ole uuritud rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel esineb raske neerukahjustus. Raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <30 ml/min) ei ole suurenenud anastrosooli ekspositsioon (vt lõik 5.2); raske neerukahjustusega patsientidele AXASTROL'i manustamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Lapsed

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

AXASTROL'i ei tohi kasutada kasvuhormooni puudulikkusega poistel lisanduvalt kasvuhormoon-ravile. Pivotaalses kliinilises uuringus ei näidatud efektiivsust ega tõestatud ohutust (vt lõik 5.1). Kuna anastrosool alandab östradiooli taset, ei tohi AXASTROL'i kasutada kasvuhormooni puudulikkusega tütarlastel kasvuhormoon-ravile lisaks. Lastel ja noorukitel puuduvad pikaajalised ohutusandmed.

Ülitundlikkus laktoosi suhtes

Ravim sisaldab laktoosi. Ravimit ei tohi kasutada patsientidel, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktoositalumatus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Anastrosool inhibeerib *in vitro* CYP ensüüme 1A2, 2C8/9 ja 3A4. Kliinilised uuringud antipüriini ja varfariiniga on näidanud, et anastrosooli 1 mg annus ei inhibeerinud oluliselt antipüriini ning R- ja S-varfariini metabolismi, mis näitab, et AXASTROL'i manustamine koos teiste ravimpreparaatidega ei vii tõenäoliselt CYP ensüümide poolt vahendatavate kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeni.

Anastrosooli metabolismi vahendavaid ensüüme ei ole kindlaks tehtud. CYP ensüümide nõrk mittespetsiifiline inhibiitor tsimetidiin ei mõjutanud anastrosooli plasmakontsentratsiooni. Tugevate CYP inhibiitorite toime on teadmata.

Kliiniliste uuringute ohutuse andmebaasis ei leidunud tõendeid kliiniliselt oluliste koostoitmete kohta AXASTROL'iga ravitud patsientidel, kes said ka teisi sageli kasutatavaid ravimeid. Bisfosfonaatidega koosmanustamisel ei ole kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoitmeid (vt lõik 5.1).

Tamoksifeeni või östrogeeni sisaldava ravi samaaegset kasutamist koos AXASTROL'iga tuleb vältida, sest see võib vähendada viimase farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed AXASTROL'i kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsetes on ilmnenu d reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). AXASTROL on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Puuduvad andmed AXASTROL'i kasutamise kohta imetamise ajal. AXASTROL on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

AXASTROL'i toimet inimeste fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsetes on ilmnenu d reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AXASTROL'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Anastrosooli kasutamisel on siiski täheldatud jõuetust ja unisust ning selliste nähtude püsides tuleb autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevas tabelis on toodud kliinilistest uuringutest, turuletulekujärgsetest uuringutest või spontaansete teadete põhjal saadud kõrvaltoimed. Kui ei ole toodud muud täpsustust, tulenevad järgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused laiaulatuslikust III faasi uuringust, mis hõlmas 9366 postmenopausis naist, kes olid 5 aasta jooksul saanud adjuvantravi opereeritud rinnanäärmevähi tõttu (arimideks, tamoksifeen, üksi või kombineerituna [ATAC-uuring]).

Alljärgnevad kõrvaltoimed on toodud esinemissageduse ja organsüsteemi klasside (*System Organ Class*, SOC) järgi. Esinemissageduste rühmad on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10000$). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks olid peavalu, kuumahood, iiveldus, nahalööve, liigesevalu, liigesejäikus, artriit ja asteenia.

Tabel 1 Kõrvaltoimed esinemissageduse ja organsüsteemi klasside (SOC) järgi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia Hüperkolesteroleemia
	Aeg-ajalt	Hüperkaltseemia (koos kõrvalkilpnäärme hormooni taseme tõusuga või ilma)
Närvüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Somnolents Karpaalkanali sündroom*
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Kõhulahtisus Oksendamise

Maksa ja sapiteede häired	Sage	Alkaalse fosfataasi,alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	Gamma-GT ja bilirubiini taseme tõus Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Nahalööve
	Sage	Juuste väljalangemine (alopeetsia) Allergilised reaktsioonid
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
	Harv	Multiformne erüteem Anafülaktoidne reaktsioon Naha vaskuliit (sh mõned teated Henoch-Schönleini purpurist)**
	Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom Angioödem
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesvalu/jäikus Artriit Osteoporoos
	Sage	Luuvalu Lihavalu
	Aeg-ajalt	<i>Trigger finger</i> (plõksuv sõrm)
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Vaginaalne kuivus Vaginaalne verejooks***
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia

*Karpaalkanali sündroomi juhtusid on kliinilistes uuringutes anastrosoolravi saanud patsientidel kirjeldatud suuremal arvul kui tamoksifeenravi saanutel. Kuid enamik neist juhtudest tekkis patsientidel, kellel esinesid selle sündroomi teadaolevad riskitegurid.

** Kuna naha vaskuliiti ja Henoch-Schönleini purpuri ei täheldatud uuringus ATAC, on nende kõrvaltoimete esinemissagedus „harv“ ($\geq 0.01\%$ ja $< 0.1\%$) punkthinnangu halvima väärtuse põhjal.

***Vaginaalset verejooksu on täheldatud sageli, peamiselt kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel esimestel ravinädalatel pärast üleminekut hormoonravilt anastrosoolile. Kui verejooks püsib, tuleb kaaluda täiendavaid uuringuid.

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

Tabel 2 Eelnevalt määratletud kõrvaltoimed ATAC uuringus

Kõrvaltoime	anastrosool (n=3092)	tamoksifeen (n=3094)
Kuumahood	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Liigeste valu/jäikus	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Meeleoluhäired	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Jõuetus/väsimus	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%)
Südamelihase infarkt	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%)
Igasugused veenide trombemboolilised nähud	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Süvaveenide trombemboolilised nähud, sealhulgas kopsuarteri trombemboolia	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Isheemilised tserebrovaskulaarsed nähud	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endomeetriumi vähk	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 patsient-aasta kohta.

Anastrosooli rühmas täheldatud luumurdude esinemissagedus sarnaneb vanusega kohandatult postmenopausis patsientide populatsioonidele. Osteoporoosi esinemissagedus oli anastrosooli saanutel 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.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

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 kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistele on manustatud kuni 10 mg anastrosooli, nimetatud annused olid hästi talutavad. Anastrosooli ühekordset annust, mis põhjustaks eluohtlikke sümptomeid, ei ole määratletud.

Üleannustamise puhuks puudub spetsiifiline antidoot ja ravi peab olema sümptomaatiline.

Üleannustamist ravides tuleb arvestada võimalusega, et korraga võib olla võetud mitmeid aineid. Kui patsient on teadvusel, võib proovida esile kutsuda oksendamist. 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 sünteesitakse östrogeeni peamiselt perifeersetes kudedes, kus androstendioon muundatakse aromataasi ensüümkompleksi abil östrooniks. Seejärel muundatakse östroon östradiooliks. Tsirkuleeriva östradiooli hulga vähendamine on andnud häid tulemusi rinnanäärmevähiga patsientide ravis. Kõrgtundliku uuringumeetodi abil määratuna pärssis anastrosooli ööpäevane annus 1 mg postmenopausis naistel östradiooli tootmist enam kui 80%.

Anastrosoolil ei ole progesterogeenset, androgeenset ega östrogeenset aktiivsust.

Kuni 10 mg ööpäevane annus ei mõjuta kortisooli või aldosterooni sekretsiooni, mida tõestavad mõõtmised enne ja pärast standardset adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) stimulatsioonitesti. Seetõttu ei ole asendusravi kortikoididega vajalik.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kaugelearenenud rinnanäärmevähk

Esmavaliku ravi kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel

Viidi läbi kaks sarnase ülesehitusega topeltpimedat võrdlusravimiga kontrollitud kliinilist uuringut (uuringud 1033IL/0030 ja 1033IL/0027), et võrrelda anastrosooli ja tamoksifeeni efektiivsust esmavaliku ravina hormoonretseptor-positiivse või hormoonretseptor-teadmata lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel. Kokku 1021 patsienti randomiseeriti saama 1 mg anastrosooli üks kord päevas või 20 mg tamoksifeeni üks kord päevas. Mõlema uuringu esmased tulemusnäitajad olid aeg kasvaja progresseerumiseni, objektiivne kasvaja ravivastuse määr ja ohutus.

Esmaste tulemusnäitajate kohta näitas uuring 1033IL/0030, et anastrosool oli kasvaja progresseerumiseni kulunud aja osas statistiliselt oluliselt parem tamoksifeenist (riskisuhe (HR) 1,42, 95% usaldusvahemik (CI) [1,11, 1,82], keskmine aeg progresseerumiseni 11,1 ja 5,6 kuud vastavalt anastrosooli ja tamoksifeeni puhul, $p=0,006$); objektiivne kasvaja ravivastuse määr oli anastrosooli ja tamoksifeeni puhul sarnane. Uuring 1033IL/0027 näitas, et anastrosool ja tamoksifeen andsid sarnased tulemused objektiivse kasvaja ravivastuse määra ja kasvaja progresseerumiseni kulunud aja osas. Teiste tulemusnäitajate tulemused toetasid esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate tulemusi. Üldise elulemuse erinevuste kohta järeltulemuste tegemiseks esines mõlema uuringu ravigruppide lõikes liiga vähe surmajuhtumeid.

Teise valiku ravi kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel

Anastrosooli kasutamist uuriti kahes võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus (uuringud 0004 ja 0005) kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel, kelle haigus oli progresseerunud pärast kaugelearenenud või varajases staadiumis rinnanäärmevähi tõttu kasutatud tamoksifeenravi. Kokku 764 patsienti randomiseeriti saama kas ühekordses ööpäevases annuses 1 mg või 10 mg anastrosooli või megestroolsetaati 40 mg neli korda ööpäevas. Esmased efektiivsuse näitajad olid aeg haiguse progresseerumiseni ja objektiivne ravivastuse määr. Hinnati ka pikemaajalise (üle 24 nädala) stabiilse haiguse määra, progresseerumise sagedust ja elulemust. Mõlemas uuringus puudusid efektiivsuse näitajate osas olulised erinevused ravigruppide vahel.

Lapsed

Anastrosool ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Efektiivsust ei ole pediatrilise populatsiooni uuringutes näidatud (vt allpool). Ravitud laste hulk oli liiga väike, et teha ohutuse osas adekvaatseid järeldusi. Anastrosoolravi võimalike pikaajaliste toimete kohta lastel ja noorukitel andmed puuduvad (vt ka lõik 5.3).

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

Kasvuhormooni puudulikkusest tingitud lühike kasv

Randomiseeritud topeltpimedas hulgikeskuselises uuringus hinnati 52 puberteedieas poisslast (vanuses 11...16 aastat, kaasa arvatud), kes said KHP tõttu 12 kuni 36 kuu jooksul ravi kas anastrosooliga annuses 1 mg päevas või platseebot, kumbagi kombineerituna kasvuhormooniga. Ainult 14 anastrosooliga ravitud isikut lõpetasid 36 kuud kestnud ravikuuri.

Statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud kasvuga seotud parameetrites, nagu eeldatav kehapikkus täiskasvanuna, kehapikkus, kehapikkuse standardhälve ja pikkuskasvu kiirus. Lõplikud andmed kehapikkuse kohta ei ole teada. Ravi saanud laste hulk oli liiga väike usaldusväärse ohutusala

kokkuvõtte jaoks, kuid anastrosooli ravirühmas ilmnes siiski luumurdude sageduse tõus ja luutiheduse langus võrreldes platseeborühmaga.

Testotoksikoos

Avatud rühmadega mittevõrdlevas hulgikeskuselises uuringus hinnati 14 meessoost patsienti (vanuses 2...9 aastat) perekondliku meestel avalduva enneaegse puberteediga, mida nimetatakse ka testotoksikoosiks, keda raviti anastrosooli ja bikalutamiidi kombinatsiooniga. Esmaseks eesmärgiks oli hinnata selle kombinatsioonravi ohutust ja efektiivsust 12 kuu jooksul. Kolmteist patsienti 14-st lõpetasid 12-kuulise kombineeritud ravikuuri (üks patsient ei ilmunud järelkontrolli). Pärast 12-kuulist ravi ei leitud olulist erinevust pikkuskasvus võrreldes pikkuskasvuga kuue kuu jooksul enne uuringusse sisenemist.

Günekomastia uuringud

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

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

McCune-Albright'i sündroomi uuring

Uuring 0046 oli rahvusvaheline mitmekeskuseline avatud eksploratiivne anastrosooli uuring, mis viidi läbi 28 tüdrukul (vanuses 2 kuni ≤ 10 aastat), kellel oli McCune-Albright'i sündroom (MAS). Esmaseks eesmärgiks oli hinnata anastrosooli ohutust ja efektiivsust annuses 1 mg ööpäevas McCune'i-Albrighti sündroomiga 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 keskmise munasarja ruumala ja keskmise emaka ruumala kliiniliselt olulisi muutusi ei esinenud. Luuvanuse suurenemise kiiruses ei leitud statistiliselt olulist erinevust võrreldes ravieelse kiirusega. Kasvukiirus (cm/aastas) vähenes ravieelsega võrreldes oluliselt ($p < 0,05$) kuudel 0...12 ja teisel poolaastal (kuudel 7...12).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Anastrosool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse tavaliselt kahe tunni jooksul pärast manustamist (paastuseisundis). Toit vähendab kergelt imendumise kiirust, mitte aga selle ulatust. Ei ole ootuspärane, et imendumiskiiruse vähene muutus põhjustab AXASTROL'i ööpäevase annuse juures kliiniliselt olulisi muutusi tasakaalukontsentratsioonist. 7 ööpäevase annusega saavutatakse ligi 90% kuni 95% anastrosooli tasakaalukontsentratsioonist vereplasmas ning kuhjumine on 3...4-kordne. Puuduvad tõendid anastrosooli farmakokineetiliste parameetrite sõltuvuse kohta ajast või annuse suuruselt.

Anastrosooli farmakokineetika ei sõltu postmenopausis naise vanusest.

Anastrosool seondub ainult 40% ulatuses plasmavalkudega.

Anastrosool elimineerub aeglaselt, eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 40 kuni 50 tundi. Postmenopausis naiste organismis metaboliseeritakse anastrosool ulatuslikult, alla 10% manustatud annusest eritub 72 tunni jooksul muutumatult uriiniga. Anastrosool metaboliseerub N-dealküleerimise,

hüdrosüleerimise ja glükuroniseerimise teel. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Plasma peamine metaboliit triasool ei inhibeeri aromataasi.

Neeru- või maksakahjustus

Anastrosooli kliirens (CL/F) oli suukaudse manustamise järgselt ligikaudu 30% aeglasem stabiilse maksatsirroosiga vabatahtlikel kui sobitatud kontrollisikutel (uuring 1033IL/0014). Kuid maksatsirroosiga vabatahtlikel täheldatud anastrosooli plasmakontsentratsioonid jäid teistes uuringutes osalenud tervetel isikutel täheldatud kontsentratsioonide vahemikku. Pikaajalistes efektiivsuse uuringutes maksakahjustusega patsientidel täheldatud anastrosooli plasmakontsentratsioonid jäid ilma maksakahjustusega patsientidel täheldatud plasmakontsentratsioonide vahemikku.

Uuringus 1033IL/0018 ei muutunud raske neerukahjustusega vabatahtlikel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus <30 ml/min) anastrosooli suukaudse manustamise järgselt ravimi kliirens (CL/F), mis on kooskõlas faktiga, et anastrosooli eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi teel. Pikaajalistes efektiivsuse uuringutes neerukahjustusega patsientidel täheldatud anastrosooli plasmakontsentratsioonid jäid ilma neerukahjustusega patsientidel täheldatud plasmakontsentratsioonide vahemikku. Raske neerukahjustusega patsientidele AXASTROL'i manustamisel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Noorukiea günekostiaga poistel (10...17 aastased) imendus anastrosool kiiresti, jaotus laialdaselt ja elimineerus aeglaselt, poolväärtusajaga ligikaudu 2 ööpäeva. Anastrosooli kliirens oli tüdrukutel (3...10 aastased) aeglasem kui vanematel poistel ja selle ekspositsioon oli suurem. Tüdrukutel jaotus anastrosool laialdaselt ja elimineerus aeglaselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Äge toksilisus

Loomkatsetes täheldati toksilisust ainult suurte annuste kasutamisel. Närilistel teostatud ägeda toksilisuse uuringutes oli suu kaudu manustatud anastrosooli keskmine surmav annus suurem kui 100 mg/kg päevas ja intraperitoneaalselt manustatuna suurem kui 50 mg/kg päevas. Koertel teostatud suukaudse ägeda toksilisuse uuringus oli keskmine surmav annus suurem kui 45 mg/kg päevas.

Korduvtoksilisus

Loomkatsetes täheldati soovimatuid toimeid ainult suurte annuste kasutamisel. Mitmeaansuselised toksilisusuuringud on läbi viidud rottidel ja koertel. Toksilisusuuringutes ei tuvastatud toimet mitteavaldavat anastrosooli annust, kuid madalate (1 mg/kg päevas) ja keskmiste (koertel 3 mg/kg päevas, rottidel 5 mg/kg päevas) annuste korral täheldatud toime oli seotud kas anastrosooli farmakoloogiliste või ensüüme indutseerivate omadustega ja ei põhjendanud olulisi toksilisi ega degeneratiivseid muutusi.

Mutageensus

Anastrosooliga läbi viidud genotoksilisuse uuringutest selgub, et sellel ei ole mutageenset ega klastogeenset toimet.

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 (±14,7) ng/ml ja 165 (±90) ng/ml. Mõlemas annustamisrühmas ilmnes kahjulik toime paaritumisindeksile, kuid fertiilsuse vähenemine avaldus vaid 400 mg/l annusetaseme puhul. See vähenemine oli mööduv, kuna pärast 9-nädalast ravivaba taastumisperioodi olid kõik paaritumis- ja fertiilsusnäitajad samasugused kui kontrollgrupis.

Anastrosooli suukaudsel manustamisel emastele rottidele ilmnes annuse 1 mg/kg päevas korral kõrge viljatuse tase ja annuse 0,02 mg/kg päevas korral vähenes eluvõimeliste tiinuste hulk. Need toimed esinesid kliiniliselt oluliste annuste korral. Sarnast toimet inimestele ei saa välistada. Need toimed olid seotud toimeaine farmakoloogiliste omadustega ja kadusid täielikult pärast 5 nädalast ravimi väljutamise perioodi.

Anastrosooli suukaudne manustamine annuses kuni 1,0 mg/kg päevas tiinetele rottidele ja kuni 0,2 mg/kg päevas tiinetele küülikutele ei põhjustanud teratogeenseid toimeid. Täheldatud toimed (platsenta suurenemine rottidel ja tiinuse katkemised küülikutel) olid seotud toimeaine farmakoloogiliste omadustega.

Rottidel, kellele anti 0,02 mg/kg või rohkem anastrosooli päevas, esines probleeme järglaste elulemusega (alates tiinuse 17. päevast kuni 22. sünnijärgse päevani). See nähtus oli tingitud toimeaine farmakoloogilisest toimest poegimisele. Anastrosooli manustamine emastele rottidele ei avaldanud soovimatut toimet esimese põlvkonna järglaste käitumisele ega viljakusele.

Kartsinogeensus

Rottidel teostatud kaheaastases kartsinogeensusu uuringus täheldati ainult kõrge annuse (25 mg/kg päevas) puhul emasloomadel maksa neoplasmide ja emaka strooma polüüpide ning isasloomadel kilpnäärme adenoomide sagenemist. Need muutused tekkisid inimestel kasutatavatest terapeutilistest annustest 100 korda suurema annuse kasutamisel ja neid ei peeta anastrosooliga ravitavate patsientide puhul kliiniliselt oluliseks.

Kaks aastat kestnud onkogeensusu uuringus hiirtel täheldati healoomuliste munasarjakasvajate teket ja muutusi lümforetikulaarsete neoplasmide esinemises (vähem histiotsütaarseid sarkoome emasloomadel ja rohkem surmasid lümfoomide tagajärjel). Neid muutusi peetakse hiirtele spetsiifiliseks aromataasi inhibeerimisest tingitud toimeks ja anastrosooliga ravitavate patsientide puhul kliiniliselt mitteolulisteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon (K30)
Mikrokristalliline tselluloos pH 102
Naatriumitärklisglükolaat (tüüp A)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E572)
Talk

Tableti kate:

Hüpromelloos 5cp (E464)
Makrogool 400
Titaandioksiid (E171)
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blisterpakendid.

20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 ja 300 tabletti pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Läti

Tel.: +371 67083205

Faks: +371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. MÜÜGILOA NUMBER

599908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014