

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anastrozole SanoSwiss 1 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg anastrosooli.

INN. *Anastrozolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 93 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged õhukese polümeerikattega ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „ANA” ja „1”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud östrogenretseptor-positiivse rinnanäärmevähi ravi postmenopausis naistel.

Varajase östrogenretseptor-positiivse invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi postmenopausis naistel.

Varajase östrogenretseptor-positiivse invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi postmenopausis naistel, kes on 2 kuni 3 aastat saanud adjuvantravi tamoksifeeniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Anastrosooli soovitatav annus täiskasvanutel, sh eakatel on üks 1 mg tablett üks kord ööpäevas.

Varajase östrogenretseptor-positiivse invasiivse rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel on endokriinse adjuvantravi soovitatav pikkus 5 aastat.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Anastrosooli ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete 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 maksahaigusega patsientidel ei ole soovitatav annust muuta. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Anastrosooli võetakse suukaudselt.

4.3 Vastunäidustused

Rasedad või imetavad naised.

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Menopausieelses eas naised ei tohi anastrosooli kasutada. Iga patsiendi puhul, kelle menopausi suhtes esineb kahtlusi, tuleb menopausi kinnitamiseks teha biokeemilised uuringud (luteiniseeriv hormoon [LH], folliikuleid stimuleeriv hormoon [FSH] ja/või östradiooli tase). Puuduvad andmed, mis toetaksid anastrosooli kasutamist koos LHRH analoogidega.

Tamoksifeeni või östrogeeni sisaldavate ravimite manustamist koos anastrosooliga tuleb vältida, sest see võib vähendada viimase farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Toime luude mineraalsele tihedusele

Anastrosool langetab tsirkuleeriva östrogeeni taset, mis võib põhjustada luude mineraalse tiheduse vähenemist koos sellest tuleneva võimaliku suurenenud riskiga luumurdude tekkeks (vt lõik 4.8).

Osteoporoosiga või osteoporoosi riskiga naistel tuleb ravi alustades ja edaspidi regulaarsete intervallide järel määrata luude mineraalset tihedust. Vajadusel tuleb alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat ja patsienti hoolikalt jälgida. Spetsiifilise ravi, nt bisfosfonaatide kasutamine, võib peatada anastrosooli poolt põhjustatud luude mineraalse tiheduse edasise vähenemise menopausijärgses eas naistel, mistõttu tuleks seda võimalust kaaluda (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Mõõduka või raske maksakahjustusega rinnanäärmevähiga patsientidel ei ole anastrosooli uuritud. Maksakahjustusega isikutel võib ekspositsioon anastrosoolile olla suurenenud (vt lõik 5.2); anastrosooli manustamisel mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2). Ravi aluseks peab olema hinnang iga konkreetse patsiendi riski-kasu suhtele.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega rinnanäärmevähiga patsientidel ei ole anastrosooli uuritud. Raske neerukahjustusega uuritaval (GFR < 30 ml/min, vt lõik 5.2) ekspositsioon anastrosoolile 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 kasvuhormooni puudulikkusega poistel lisaks kasvuhormoonravile. Pivotaalses kliinilises uuringus ei ilmnenud efektiivsust ning ei tõestatud ohutust (vt lõik 5.1). Kuna anastrosool langetab östradiooli taset, ei tohi anastrosooli kasutada kasvuhormooni puudulikkusega tüdrukutel lisaks kasvuhormoonravile. Puuduvad pikaajalised ohutusalsed andmed laste ja noorukite kohta.

Abiained

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Anastrosool inhibeerib CYP 1A2, 2C8/9 ja 3A4 *in vitro*. Antipüriini ja varfariini kliinilistest uuringutest selgus, et anastrosool annuses 1 mg ei inhibeerinud oluliselt antipüriini ja R- ning S-varfariini metabolismi; see näitab, et anastrosooli manustamisel koos teiste ravimitega ei ole tõenäoliselt oodata kliiniliselt olulisi CYP ensüümide poolt vahendatud ravimi koostoimeid.

Anastrosooli metabolismi vahendavaid ensüüme ei ole välja selgitatud. Tsimetidiin, mis on CYP ensüümide nõrk mittespetsiifiline inhibiitor, ei mõjutanud anastrosooli kontsentratsiooni plasmas. Tugevate CYP inhibiitorite toime on teadmata.

Kliiniliste uuringute ohutuse andmebaasi kontrollimisel ei leidnud tõestust kliiniliselt olulised koostoimed anastrosooliga ravitud patsientidel, kes said ka teisi sageli välja kirjutatavaid ravimpreparaate. Puudusid kliiniliselt olulised koostoimed bisfosfonaatidega (vt lõik 5.1).

Tamoksifeeni või östrogeeni sisaldavate ravimite manustamist koos anastrosooliga tuleb vältida, sest see võib vähendada viimase farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Anastrosooli kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Anastrosool on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

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

Fertiilsus

Anastrosooli toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Anastrosool ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Anastrosooli kasutamisel on siiski täheldatud jõuetust ja unisust ning selliste nähtude püsides tuleb autojuhtimisel või masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mis on esinenud kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes uuringutes või spontaansetes teadetes. Kui ei ole eraldi täpsustatud, siis esinemissageduste kategooriad on välja arvatud kõrvaltoimete arvu alusel, millest teatati laialdase III faasi uuringu jooksul, mis viidi läbi 9366 menopausijärgses eas, opereeritava rinnanäärmevähiga naisel, kes said adjuvantravi viie aasta jooksul (anastrosooli, tamoksifeeni monoterapia või kombineeritud ravi, *Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination* [ATAC] uuring).

Alljärgnevalt loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile (SOC). Esinemissageduste rühmad on defineeritud järgmise konventsiooni 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, nahalööve, liigesevalu, liigesjäikus, artriit ja asteenia.

Tabel 1. Kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele

| Organsüsteemi klass | Esinemissagedus | Kõrvaltoime |
|---|-----------------|--|
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Sage | Isutus Hüperkolesteroleemia |
| | Aeg-ajalt | Hüperkaltseemia (koos paratüreoidhormooni sisalduse suurenemisega või ilma) |
| Närvisüsteemi häired | Väga sage | Peavalu |
| | Sage | Unisus Karpaalkanali sündroom* Sensoorid häired (sh paresteesia, maitsetundlikkuse kadu ja maitsemishäired) |
| 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 bilirubiini sisalduse tõus Hepatiit |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Väga sage | Lööve |
| | Sage | Juuste väljalangemine (alopecia) Allergilised reaktsioonid |
| | Aeg-ajalt | Urtikaaria |
| | Harv | Multiformne erüteem Anafülaktoidne reaktsioon Kutaanne vaskuliit (sh mõned Henoch-Schönleini purpuri juhtude teated)** |
| | Väga harv | Stevensi-Johnsoni sündroom Angioödeem |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage | Artralgia/liigesjäikus Artriit Osteoporoos |
| | Sage | Luuvalu Lihavalu |
| | Aeg-ajalt | Päästiksõrm |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Sage | Tupekuivus Tupeverejooks *** |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Väga sage | Asteenia |

* Kliinilistes uuringutes teatati karpaalkanali sündroomist sagedamini anastroooliga ravi saanud patsientidel võrreldes tamoksifeeniga ravi saanutega. Enamus neist kõrvaltoimetest esines siiski antud seisundi ilmsete riskiteguritega patsientidel.

** Et ATAC uuringus ei täheldatud kutaanset vaskuliiti ega Henoch-Schönleini purpurit, loeti nende kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriaks „harv“ ($\geq 0,01\%$ ja $< 0,1\%$), võttes aluseks hinnangupunkti halvima väärtuse.

*** Vaginaalsest verejooksust on teatatud sageli, peamiselt kauglearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel esimestel ravinädalatel pärast üleminekut hormoonravilt anastrooolile. Kui verejooks püsib, tuleb kaaluda täiendavaid uuringuid.

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

Tabel 2. ATAC uuringu eelnevalt määratletud kõrvaltoimed

| Kõrvaltoime | anastroool (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%) |
| Lüüsisamba-, reieluukaela või randme (Colles'i) murrud | 133 (4,3%) | 91 (2,9%) |
| Randme-/Colles'i murrud | 67 (2,2%) | 50 (1,6%) |
| Lüülimurrud | 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%) |

Anastroooli ja tamoksifeeni rühmas olid luumurdude esinemissagedused keskmiselt 68 kuud kestnud jälgimisperioodi möödudes vastavalt 22 ja 15 luumurdu 1000 patsient-aasta kohta. Anastroooli rühmas täheldatud luumurdude esinemissagedus sarnaneb vanusega kohandatud postmenopausis patsientide populatsioonidele. Osteoporoosi esinemissagedus oli anastroooli saanutel 10,5% ja tamoksifeeni saanutel 7,3%.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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 teadusel, siis võib esile kutsuda oksendamist. Dialüüsist võib abi olla, sest anastrosool ei seondu 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 rinnavähiga patsientide ravis.

Kõrgtundliku uuringumeetodi abil määratuna pärssis anastrosooli ööpäevane annus 1 mg postmenopausis naistel östradiooli tootmist enam kui 80%.

Anastrosoolil ei ole progestenogeenset, androgeenset ega östrogeenset aktiivsust.

Anastrosooli ööpäevased annused kuni 10 mg 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 rinnaäärmevähk

Kaugelearenenud rinnaäärmevähi esmavaliku ravi postmenopausis naistel

Anastrosooli ja tamoksifeeni efektiivsuse võrdlemiseks östrogeenretseptor-positiivse rinnaäärmevähi või östrogeenretseptor-teadmata lokaliseeritud või metastaatilise rinnaäärmevähi esmavaliku ravis viidi läbi kaks sarnase ülesehitusega topeltpimedat kliinilist kontrolluuringut (uuring 1033IL/0030 ja uuring 1033IL/0027). Kokku 1021 patsienti said juhuvaliku alusel kas 1 mg anastrosooli üks kord ööpäevas või 20 mg tamoksifeeni üks kord ööpäevas. Mõlemas uuringus olid esmasteks tulemusnäitajateks aeg kasvaja progresseerumiseni, kasvaja objektiivse ravivastuse määr ja ohutus.

Uuringust 1033IL/0030 selgusid esmased tulemusnäitajad, mille järgi anastrosoolil oli statistiliselt oluline paremus tamoksifeeni ees, mis puutub aega kasvaja progresseerumiseni (riskisuhe (RS)1,42, 95% usaldusvahemik (UI) [1,11; 1,82]; keskmine aeg progresseerumiseni anastrosooli puhul 1,1 kuud ja tamoksifeeni puhul 5,6 kuud; p=0,006); kasvaja objektiivse ravivastuse määr oli anastrosooli ja tamoksifeeni puhul ühesugune. Uuringust 1033IL/0027 selgus, et aeg kasvaja progresseerumiseni ja kasvaja objektiivse ravivastuse määr olid anastrosooli ja tamoksifeeni puhul ühesugused. Teised tulemusnäitajad toetasid esmaseid efektiivsuse tulemusnäitajaid. Mõlema uuringu kõigis ravirühmades esines liiga vähe surmajuhete, et saaks teha mingeid järeldusi üldise elulemuse erinevuste suhtes.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi teise valiku ravi postmenopausis naistel

Anastrosooli uuriti kahes kliinilises kontrolluuringus (uuring 0004 ja uuring 0005) kaugelearenenud rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas naistel, kelle haigus oli progresseerunud pärast ravi tamoksifeeniga (mida nad olid saanud kaugelearenenud või varajase rinnanäärmevähi tõttu). Kokku 764 patsienti said juhuvaliku alusel 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 arvatati välja pikaajalise (üle 24 nädala) stabiilse haiguse määr, progresseerumise määr ja elulemus. Mõlemas uuringus puudusid ravirühmade vahel olulised erinevused mistahes efektiivsusnäitajate osas.

Varajase östrogeenretseptor-positiivse invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi

Suures III faasi uuringus, milles osales 9366 opereeritava rinnanäärmevähiga postmenopausis naist, keda raviti 5 aastat (vt allpool), oli anastrosooli saanute haigusevaba elulemus statistiliselt parem kui tamoksifeeni saanutel. Kui hinnati haigusevaba elulemust prospektiivselt määratletud östrogeenretseptor-positiivsete patsientide populatsioonis, täheldati anastrosooli veelgi suuremat eelist tamoksifeeni ees.

Tabel 3. ATAC tulemusnäitajate kokkuvõte: 5-aastase ravi lõppanalüüs

| Efektiivsuse näitajad | Juhtude hulk (esinemissagedus) | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| | Ravikavatsuslik populatsioon | | Kasvaja staatus: östrogeenretseptor-positiivne | |
| | anastrosool (n=3125) | tamoksifeen (n=3116) | anastrosool (n=2618) | tamoksifeen (n=2598) |
| Haigusevaba 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 | |
| Kaugretsidiivivaba 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 | |
| Ajavahemik 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 | |
| Ajavahemik kaugretsidiivi 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 | |
| Vastaspole rinnanäärme esmane vähk | 35 (1,1) | 59 (1,9) | 26 (1,0) | 54 (2,1) |
| Tõenäosuste suhe | 0,59 | | 0,47 | |

| Efektiivsuse näitajad | Juhtude hulk (esinemissagedus) | | | |
|------------------------|--------------------------------|----------------------|--|----------------------|
| | Ravikavatsuslik populatsioon | | Kasvaja staatus: östrogeenretseptor-positiivne | |
| | anastrosool (n=3125) | tamoksifeen (n=3116) | anastrosool (n=2618) | tamoksifeen (n=2598) |
| 2-poolne 95% CI | 0,39 kuni 0,89 | | 0,30 kuni 0,76 | |
| p-väärtus | 0,0131 | | 0,0018 | |
| Üldine elulemus | 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 | |

- ^a Haigusevaba elulemus hõlmab kõiki retsidiveerumise juhtusid ja see on määratletud kui esmane regionaalne retsidiveerumine, esmane vastaspoolne rinnanäärmevähk, kaugretsidiiv või surm (igasugustel põhjustel).
- ^b Kaugretsidiivivaba elulemus on määratletud kui esmane kaugretsidiivi teke või surm (igasugustel põhjustel).
- ^c Ajavahemik retsidiveerumiseni on määratletud kui esmase lokaalse retsidiivi teke, vastaspoolse rinnanäärmevähi esmane ilmnemine, kaugretsidiivi teke või surm rinnanäärmevähi tagajärjel.
- ^d Ajavahemik kaugretsidiivi tekkeni on määratletud kui esmase kaugretsidiivi teke või surm rinnanäärmevähi tagajärjel.
- ^e Surnud patsientide hulk (%).

Anastrosooli ja tamoksifeeni kombinatsiooni puhul ei leitud paremat efektiivsust võrreldes tamoksifeeniga nii kõigil patsientidel kokku kui ka östrogeenretseptor-positiivses populatsioonis. See ravirühm katkestas uuringu.

10 aasta jooksul korratud jälgimisuuringutest selgus, et anastrosooli ja tamoksifeeni ravitoimete võrdlemisel olid tulemused kooskõlas varasemate analüüsidega.

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

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

Tabel 4. ABCSCG 8 uuringu tulemusnäitajad ja tulemuste kokkuvõte

| Efektiivsuse näitajad | Juhtude hulk (esinemissagedus) | |
|--|--------------------------------|----------------------|
| | anastrosool (n=1297) | tamoksifeen (n=1282) |
| Haigusevaba elulemus | 65 (5,0) | 93 (7,3) |
| Riskide suhe | 0,67 | |
| 2-poolne 95% CI | 0,49 kuni 0,92 | |
| p-väärtus | 0,014 | |
| Ajavahemik igasuguse 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 | |
| Ajavahemik kaugretsidiivi 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 ka kahe hilisema sarnase uuringu (GABG/ARNO 95 ja ITA) tulemused, millest ühes olid patsiendid saanud operatiivset ravi ja kemoterapiat, samuti ABCSG 8 ja GABG/ARNO 95 kombineeritud analüüs.

Anastrosooli ohutusprofiil nendes 3 uuringus oli vastavuses östrogeenretseptor-positiivse algstaadiumis rinnanäärmevähiga postmenopausis naiste teadaoleva ohutusprofiiliga.

Luude mineraalne tihedus (LMT)

III/IV faasi uuringus (Anastrosooli ja bisfosfonaat risedronaadi uuring, *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate* [SABRE]) määrati 234 varajase östrogeenretseptor-positiivse rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas naisele raviks 1 mg anastrosooli ööpäevas ning stratifitseeriti madala, keskmise ja kõrgriski rühmadesse vastavalt nende ravieelsele luumurru riskile. Esmaseks efektiivsusnäitajaks oli DEXA skaneeringul määratud lülisamba luutihedus. Kõik patsiendid said raviks kaltsiumi ja D vitamiini. Madala riskiga patsiendid said ainult anastrosooli (n=42), keskmise riski rühma kuulujad said juhuvaliku alusel kas anastrosooli pluss 35 mg risedronaati üks kord nädalas (n=77) või anastrosooli pluss platseebot (n=77) ning kõrgriskiga rühma kuulujad said anastrosooli pluss 35 mg risedronaati üks kord nädalas (n=38). Esmane tulemusnäitaja oli lülisamba luutiheduse muutus 12 kuu pärast võrreldes ravieelsega.

12 kuu põhianalüüs näitas, et patsientidel, kelle luumurru risk oli juba mõõdukas kuni kõrge, luutihedus ei vähenenud (lülisamba mineraalse luutiheduse mõõtmisel DEXA skaneeringu abil), kui nad kasutasid anastrosooli 1 mg ööpäevas koos risedronaadiga 35 mg üks kord nädalas.

Lisaks täheldati madala riskiga rühmas, milles saadi raviks ainult 1 mg anastrosooli ööpäevas, LMT statistiliselt mitteolulist vähenemist. Neid leide peegeldas teisene efektiivsusmuutuja, reieluu proksimaalse osa totaalse LMT muutus 12 kuu pärast võrreldes ravieelsega.

See uuring tõestab, et varajase rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas naistel, kellel plaanitakse ravi anastrosooliga, võiks võimaliku luuhõrenemise ärahoidmiseks kaaluda bisfosfonaatide kasutamist.

Lapsed

Anastrosool ei ole näidustatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Uuritud pediaatrilistes populatsioonides jäi efektiivsus tõestamata (vt allpool). Ravi saanud laste arv oli liiga vähene, et saaks teha mingeid järeldusi ohutuse suhtes. Puuduvad andmed anastrosooli ravi võimalike pikaajaliste kõrvaltoimete kohta lastel ja noorukitel (vt ka lõik 5.3).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada anastrosooliga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme kasvuhormooni puudulikkusest tingitud lühikese kasvu (GHD), testotoksikoosi, günekomastia ja McCune-Albrighti sündroomi alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kasvuhormooni puudulikkusest tingitud lühike kasv (GHD)

Juhuvlikuga topeltprimedas mitmekeskuselises uuringus hinnati 52 puberteedieas noormeest, kellel esines kasvuhormooni puudulikkusest tingitud lühike kasv (GHD) (vanuses 11...16 eluaastat, viimane

kaasaarvatud) ning kes said 12 kuni 36 kuu jooksul lisaks kasvuhormoonile 1 mg anastrosooli ööpäevas või platseebot. Vaid 14 isikut, kes said anastrosooli, osalesid uuringus 36 kuud.

Kasvuga seotud parameetrite (ennustatav täiskasvanupikkus, kehapikkus, pikkuse SDS (standarddeviatsioon) ja pikkuskasvu kiirus) osas statistiliselt olulisi erinevusi võrreldes platseeboga ei leitud. Lõpliku pikkuse andmed puuduvad. Kuigi ravitud laste arv oli liiga väike, et saaks teha mingeid järeldusi ravimi ohutuse kohta, esines anastrosooli rühmas siiski rohkem luumurde ja kalduvust luu mineraalse tiheduse vähenemisele kui platseeborühmas.

Testotoksikoos

Avatud mittevõrdlusravimiga mitmekeskuselises uuringus hinnati 14 meessoost patsienti vanuses 2 kuni 9 eluaastat, kellel oli perekondlik meessooga seotud enneaegne puberteet, mida nimetatakse ka testotoksikoosiks. Uuritavad said raviks anastrosooli ja bikalutamiidi kombinatsiooni. Peamiseks eesmärgiks oli hinnata sellise kombineeritud raviskeemi ohutust ja efektiivsust 12 kuu jooksul. Kolmteist patsienti 14-st sai 12 kuud kombineeritud ravi (üks patsient langes välja jälgimisperioodil). Pärast 12-kuulist ravi ei leitud olulisi erinevusi kasvukiiruses võrreldes kasvukiirusega 6 kuu jooksul enne uuringu alustamist.

Günekomastia uuringud

Uuring 0006 oli juhuvalikuga topeltpime mitmekeskuseline uuring 82 puberteedieas noormehel (vanuses 11 kuni 18 aastat, viimane kaasaarvatud), kellel esines günekomastia kauem kui 12 kuud. Uuritavad said raviks 1 mg anastrosooli või platseebot üks kord ööpäevas kuni 6 kuu jooksul. 1 mg anastrosooli ja platseeborühmas ei leitud pärast kuuekuulist ravi mingeid olulisi erinevusi nende patsientide arvus, kellel oli rinnanäärmete mass vähenenud kokku vähemalt 50%.

Uuring 0001 oli avatud mitmeannuseline farmakokineetika uuring, milles manustati 1 mg anastrosooli ööpäevas 36 puberteedieas noormehel, kellel oli esinenud günekomastia vähem kui 12 kuu jooksul. Sekundaarseks eesmärgiks oli hinnata nende patsientide osakaalu, kellel mõlema rinnanäärme günekomastia arvestuslik kogumaht vähenes uuringu 1 päevaga võrreldes 6 kuulise ravi järel vähemalt 50%; samuti hinnati patsiendi taluvust ja ohutust. 6 kuu pärast täheldati rinnanäärmete kogumahu vähemalt 50%-list vähenemist 56% (20/36) noormeestest.

McCune-Albrighti sündroom

Uuring 0046 oli rahvusvaheline mitmekeskuseline avatud eksploratiivne anastrosooli uuring, milles osales 28 McCune-Albright'i sündroomiga (MAS) tüdrukut (vanuses 2...≤10 aastat). Primaarseks eesmärgiks oli hinnata anastrosooli (1 mg ööpäevas) ohutust ja efektiivsust MAS patsientidel. Uuringuravi efektiivsus põhines eeldefineeritud kriteeriumid (vaginaalne verejooks, luuline vanus ja kasvukiirus) täitnud patsientide osakaalul.

Statistiliselt olulist muutust vaginaalse verejooksuga päevade sageduses ei esinenud. Puudusid kliiniliselt olulised muutused Tanneri skaalal, munasarja keskmises mahus, emaka keskmises mahus. Ei täheldatud statistiliselt olulist muutust luuvanuse suurenemise kiiruses ravi ajal võrreldes ravieelsega. Võrreldes ravieelsega vähenes kasvukiirus (cm/aastas) oluliselt ($p < 0,05$) uuringukuudel 0 kuni 12 ja teisel poolaastal (kuudel 7 kuni 12).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Anastrosool imendub kiiresti ja maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub tavaliselt kahe tunni jooksul pärast manustamist (paastuseisundis).

Toit vähendab kergelt imendumise kiirust, mitte aga selle ulatust. Ei ole ootuspärane, et imendumiskiiruse vähenemine muutus põhjustab Anastrozole SanoSwiss 1 mg ööpäevase annuse juures kliiniliselt olulisi muutusi tasakaalukontsentratsioon. 7 ööpäevase annusega saavutatakse ligi 90% kuni 95% anastrosooli

tasakaalukontsentratsioonist vereplasmas, akumulatsioon on 3...4-kordne. Puuduvad tõendid anastrosooli farmakokineetiliste parameetrite sõltuvuse kohta ajast või annuse suuruselt.

Anastrosooli farmakokineetika on postmenopausis naistel vanusest sõltumatu.

Jaotumine

Anastrosool seondub ainult 40% ulatuses plasmavalkudega.

Eritumine

Anastrosool elimineerub aeglaselt, plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 40...50 tundi.

Postmenopausis naiste organismis metaboliseeritakse anastrosool ulatuslikult, vähem kui 10% manustatud annusest eritub 72 tunni jooksul muutumatult uriiniga. Anastrosool metaboliseerub N-dealküleerimise, hüdroksüleerimise ja glükuroniseerimise teel. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Plasma peamine metaboliit triasool ei inhibeeri aromataasi.

Neeru- või maksakahjustus

Anastrosooli näiv kliirens (CL/F) pärast suukaudset manustamist oli stabiilse maksatsirroosiga vabatahtlikel ligikaudu 30% väiksem kui sobitatud kontrollrühmas (uuring 1033IL/0014).

Maksatsirroosiga vabatahtlikel jäid anastrosooli kontsentratsioonid plasmas siiski samasse kontsentratsioonide vahemikku, mida on leitud tervetel isikutel teistes uuringutes. Pikaajalistes efektiivsuse uuringutes maksakahjustusega patsientidel täheldatud anastrosooli kontsentratsioonid plasmas jäid samasse vahemikku nagu anastrosooli kontsentratsioonid plasmas, mida on täheldatud maksakahjustuseta patsientidel.

Uuringus 1033IL/018 jäi raske neerukahjustusega patsientidel (GFT < 30 ml/min) anastrosooli näiv kliirens (CL/F) pärast suukaudset manustamist muutumatuks, mis on kooskõlas faktiga, et anastrosooli eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi teel. Pikaajalistes efektiivsuse uuringutes neerukahjustusega patsientidel täheldatud anastrosooli kontsentratsioonid plasmas jäid samasse vahemikku nagu anastrosooli kontsentratsioonid plasmas, mida on täheldatud neerukahjustuseta patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidele tuleb anastrosooli manustada ettevaatusega (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 ja ekspositsioon suurem kui poistel. Tüdrukutel jaotus anastrosool laialdaselt ja elimineerus aeglaselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet näidustatud populatsioonis.

Äge toksilisus

Loomkatsetes avaldusid toksilised toimed ainult suurte annuste puhul. Ägeda toksilisuse uuringutes närilistel oli anastrosooli keskmine surmav annus suurem kui 100 mg/kg ööpäevas suukaudsel ja üle 50 mg/kg ööpäevas intraperitoneaalsel manustamisel. Suukaudse ägeda toksilisuse uuringutes koertel oli keskmine surmav annus suurem kui 45 mg/kg ööpäevas.

Krooniline toksilisus

Loomkatsetes täheldati kõrvaltoimeid vaid suurte annuste korral. Korduvannuse toksilisuse uuringud viidi läbi rottidel ja koertel. Anastrosooli toksilisuse uuringutes jäi välja selgitamata toime puudumise tase, kuid need kõrvaltoimed, mida täheldati väikeste (1 mg/kg ööpäevas) ja keskmiste (koertel 3 mg/kg ööpäevas,

rottidel 5 mg/kg ööpäevas) annuste puhul, olid seotud anastrosooli farmakoloogiliste või ensüüme indutseerivate omadustega ning nendega ei kaasnenud olulisi toksilisi ega degeneratiivseid muutusi.

Mutageensus

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

Reproduktsioonitoksilisus

Fertiilsusuuringus manustati äsja võõrutatud isastele rottidele suukaudselt joogiveega anastrosooli annuseid 50 või 400 mg/l 10 nädala jooksul. Plasma kontsentratsioonidena mõõdeti vastavalt 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml ja 165 (± 90) ng/ml. See kahjustas mõlemas annustamisgrupis paaritumisindeksit, kuid fertiilsuse vähenemine ilmnis vaid 400 mg/l annusetaseme juures. See vähenemine oli mööduv; pärast 9-nädalast ravivaba taastumisperioodi olid kõik paaritumis- ja fertiilsusnäitajad kontrollgrupiga sarnased.

Anastrosooli suukaudne manustamine emastele rottidele põhjustas infertiilsuse kõrge esinemissageduse annusetasemel 1 mg/kg ööpäevas ja suurendas implantatsioonieelset viljakuse kadu annusetaseme 0,02 mg/kg ööpäevas juures. Need kõrvaltoimed esinesid praktiliste kliiniliste annuste juures. Toimet inimesele ei saa välistada. Need toimed olid seotud ühendi farmakoloogiliste omadustega ja olid täielikult pöörduvad pärast 5-nädalast ühendi ärajätuperioodi.

Anastrosooli suukaudne manustamine tiinetele rottidele (annustes kuni 1,0 mg/kg ööpäevas) ja küülikutele (kuni 0,2 mg/kg ööpäevas) ei põhjustanud mingeid teratogeenseid toimeid. Täheldatud kõrvaltoimed (platsenta suurenemine rottidel ja tiinuse ebaõnnestumine küülikutel) olid tingitud ühendi farmakoloogilistest omadustest.

Emasloomadele manustatud anastrosooli annused 0,02 mg/kg ööpäevas ja rohkem (17. tiinuse päevast kuni 22. poegimisjärgse päevani) vähendasid rottide pesakondade elulemust. Need toimed olid tingitud ühendi farmakoloogilisest toimest poegimisele. Esimese põlvkonna järglastel puudusid toimed käitumisele või reproduktiivsele käitumisele, mida võiks siduda emasloomadele manustatud anastrosooliga.

Kartsinogeensus

Kaheaastane onkogeensuse uuring rottidel põhjustas emasloomadel maksakasvajate ja emaka strooma polüüpide ning isasloomadel kilpnäärme adenoidide esinemissageduse suurenemist ainult suurte annuste puhul (25 mg/kg ööpäevas). Need muutused esinesid annuste puhul, mille ekspositsioon on 100 korda suurem kui inimese raviannustel ja neid ei peeta kliiniliselt olulisteks anastrosooliga ravi saavate patsientide ravis.

Kaheaastane onkogeensuse uuring soodustas hiirtel healoomuliste munasarjakasvajate teket ja muutusi lümforetikulaarsete kasvajate esinemises (vähem histiotsütaarseid sarkoome emasloomadel ja rohkem surmasid lümfoomide tagajärjel). Neid muutusi peetakse aromataaside inhibeerimise hiire-spetsiifiliseks toimeks ja kliiniliselt mitteolulisteks anastrosooliga ravi saavate patsientide ravis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
povidoon (K31) (E1201)
magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate
makrogool 400
hüpromelloos (E464)
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pappkarbid, mis sisaldavad PVC/PE/PVDC/alumiiniumblistreid, milles on 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 või 300 tabletti ja haiglapakendid (PVC/PE/PVDC/ alumiiniumblistrid), milles on 28, 50, 84, 98, 300 või 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB „SanoSwiss“
Lvovo g. 25-701
LT-09320 Vilnius
Leedu
info@sanoswiss.com

8. MÜÜGILOA NUMBER

551707

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.06.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2020