

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Arimidex, 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg anastrosooli.

INN. *Anastrozolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett suurusega ligikaudu 6,1 mm, mille ühele küljele on märgitud 'A' ning teisele küljele 'Adx1'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arimidex on näidustatud:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Arimidexi soovitatav annus täiskasvanutele ja eakatele on üks tablett 1 kord ööpäevas.

Postmenopausis naistel on varajase hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähi korral soovitatavaks endokriinse adjuvantravi kestuseks viis aastat.

Eripopulatsioonid

Lapsed

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

Neerukahjustus

Kerge või keskmise neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega haigetel tuleb Arimidexi manustamisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksahaiguse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Keskmise kuni raske maksakahjustusega haigete ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Arimidexi võetakse sisse suu kaudu.

4.3 Vastunäidustused

Arimidex on vastunäidustatud:

- Rasedatel või rinnaga toitvatel naistel.
- Patsientidel, kellel on ülitundlikkus anastrosooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Arimidexi ei tohi kasutada premenopausis naistel. Kui patsiendi hormonaalne seisund on ebaselge, tuleb menopausi olemasolu kinnitamiseks kasutada biokeemilisi analüüse (luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradiooli tasemed). Puuduvad andmed, mis toetaksid Arimidexi kasutamist koos LHRH analoogidega.

Tamoksifeeni või östrogeneeni sisaldavate ravimite koosmanustamist Arimidexiga tuleb vältida, sest see võib vähendada nende farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Toime luu mineraalsele tihedusele

Kuna Arimidex vähendab östrogeneeni taset veres, võib ravim põhjustada luu mineraalse tiheduse vähenemist ja suurendada võimalust luumurdude tekkeks (vt lõik 4.8).

Naistel, kellel on osteoporoos või selle suurenenud tekkeoht, tuleb ravi alustamisel ja regulaarsete vahedega selle ajal mõõta luu mineraalset tihedust. Vajadusel alustada luuhõrenemise ravi või profülaktikat ning jälgida hoolikalt. Spetsiaalsete ravitaktikate, nt bisfosfonaatide, kasutamine võib anastrosoolist põhjustatud luude mineraalainesalduse kadumist postmenopausis naistel peatada (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Arimidexi ei ole uuritud keskmise või raske maksakahjustusega rinnavähiga patsientidel. Anastrosooli plasmakontsentratsioon võib tõusta maksakahjustusega isikutel (vt lõik 5.2); Arimidexi manustamisel keskmise või raske maksakahjustusega haigetele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2). Ravi peab igal üksikul juhul läbi kaaluma oodatavat kasu ja riski silmas pidades.

Neerukahjustus

Arimidexi ei ole uuritud raske neerukahjustusega rinnavähiga patsientidel. Anastrosooli plasmakontsentratsioon ei ole tõusnud raske neerukahjustusega isikutel (glomerulaarfiltratsiooni tase (GFR) < 30 ml/min, vt lõik 5.2); raske neerukahjustusega haigetel tuleb Arimidexi manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Lapsed

Arimidexi ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, kuna selles patsiendirühmas ei ole ohutust ja efektiivsust piisavalt uuritud (vt lõik 5.1).
Arimidexi ei tohi kasutada kasvuhormooni puudulikkusega poisslastel lisaks ravile kasvuhormooniga. Läbiviidud pilootuuringus ei saadud efektiivsust toetavaid andmeid ning ohutusosalast teavet (vt lõik 5.1). Kuna anastrosool vähendab östradiooli taset, ei tohi Arimidexi kasutada kasvuhormooni puudulikkusega tütarlastel lisaks ravile kasvuhormooniga. Puuduvad pikaajalised ohutusalsed andmed laste ja noorukite kohta.

Ülitundlikkus laktoosi suhtes

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

Naatriumisisaldus

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Anastrosool pärssib CYP 1A2, 2C8/9 ja 3A4 *in vitro* keskkonnas. Antipüriini ja varfariini kliinilised uuringud näitasid, et anastrosool annuses 1 mg ei pärssinud oluliselt antipüriini ning R- ja S-varfariini ainevahetust, viidates sellega, et Arimidexi koosmanustamisel teiste ravimitega ei teki tõenäoliselt CYP-ensüümide vahendatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Anastrosooli ainevahetust vahendavaid ensüüme ei ole kindlaks tehtud. Tsimetidiin, CYP ensüümide nõrk mittespetsiifiline inhibiitor, ei mõjutanud anastrosooli plasmakontsentratsioone. Tugevate CYP inhibiitorite mõju ei ole teada.

Kliiniliste uuringute ohutusandmete ülevaates ei esinenud viiteid Arimidexi võimalikele koostoimetele teiste sageli väljakirjutatavate ravimitega. Bisfosfonaatidega koosmanustamisel ei ole kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid (vt lõik 5.1).

Tamoksifeeni või östrogeeni sisaldavate ravimite koosmanustamist Arimidexiga tuleb vältida, sest see võib vähendada nende farmakoloogilist toimet (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

Arimidexi kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal andmed puuduvad. Arimidex on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Inimestel ei ole fertiilsusuuringuid Arimidexiga läbi viidud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arimidexil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski on Arimidexi kasutamine põhjustanud üldist nõrkust ja unisust ning selliste nähtude püsimisel tuleb sõiduki juhtimisel või seadmete käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevas tabelis esitatakse kõrvaltoimed, mis on tekkinud kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes uuringutes või mida on raporteeritud spontaansete kõrvaltoimetena. Kui ei ole toodud muud täpsustust, tulenevad järgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused laiaulatuslikust III faasi uuringust, mis hõlmas 9366 postmenopausis naist, kes said 5 aasta jooksul adjuvantravi opereeritud rinnavähi tõttu (ATAC-uuring, *The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination study*).

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud 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 esinevateks kõrvaltoimeteks olid peavalu, kuumahood, iiveldus, nahalööve, liigesevalu, liigesjäikus, artriit ja üldine nõrkus (asteenia).

Tabel 1 Kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi

Kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja sageduse järgi		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Isutus Hüperkolesteroleemia
	Aeg-ajalt	Hüperkaltseemia (koos kõrvalkilpnäärme hormooni taseme tõusuga või ilma)
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Unisus Karpaalkanali sündroom* Tundlikkushäired (kaasa arvatud vääraistingud, maitsetundlikkuse kadumine ja maitsetundlikkuse häire)
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
	Sage	Kõhulahtisus Oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Alkaalse fosfataasi,alaniinaminotranferaasi ja aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	Gamma-GT ja bilirubiini väärtuste tõus Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
	Sage	Juuste hõrenemine (alopeesia) Allergilised reaktsioonid
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
	Harv	<i>Erythema multiforme</i> Anafülaktoidne reaktsioon Kutaanne vaskuliit (sealhulgas mõned Henoch-Schönleini purpura juhud)**
	Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu/liigesjäikus Artriit Osteoporoos
	Sage	Luuvalu Lihavalu
	Aeg-ajalt	Päästiksõrm
Reproduktiivse süsteemi ja	Sage	Tupekuivus

rinnanäärme häired		Veritsus tupest***
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Üldine nõrkus (asteenia)

- * Kliinilistes uuringutes on karpaalkanali sündroomist teatatud rohkem Arimidexiga ravi saavatel patsientidel kui nendel, kes saavad tamoksifeenravi. Enamusel juhtudest tekkis karpaalkanali sündroom siiski patsientidel, kellel esines selleks mõni riskitegur.
- ** Kuna ATAC-uuringus ei täheldatud kutaanset vaskuliiti ega Henoch-Schönleini purpurat, võib nende kõrvaltoimete sagedust hinnata kui "harv" ($\geq 0,01\%$ ja $< 0,1\%$), lähtudes punkthinnangu madalamast väärust.
- *** Vaginaalset verejooksu on esinenud sageli, peamiselt kaugelearenenud rinnanäärmevähiga patsientidel esimestel nädalatel pärast hormoonravi asendamist Arimidexiga. Kui verejooks kestab, tuleb kaaluda täiendavate uuringute läbiviimist.

Allolevas tabelis on toodud eelmääratletud kõrvaltoimete sagedus ATAC-uuringus pärast keskmiselt 68 kuud kestnud jälgimist, sõltumata neid põhjustavaist tegureist, uuringuravi jooksul ning 14 päeva pärast ravi lõpetamist.

Tabel 2 ATAC-uuringu eelmääratletud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime	Arimidex (n=3092)	Tamoksifeen (n=3094)
Kuumahood	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Liigesvalu/jäikus	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Meeleoluhäired	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Väsimus/nõrkus	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Iiveldus ja oksendamine	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Luumurrud	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Lülisamba-, reieluu proksimaalse osa või randme-/Colles'i murd	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Randme-/Colles'i murd	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Lülisambamurd	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Reieluu proksimaalse osa murd	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakt	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Veritsus tupest	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Südame isheemiatõbi	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Stenokardia	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Müokardiinfarkt	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Südame koronaarhaigus	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Müokardi isheemia	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Eritis tupest	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Venoosne trombemboolia	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Süvaveenide trombemboolia, ka kopsuarteri trombemboolia	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ajuisheemia	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endomeetriumi vähk	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Luumurdude sagedus Arimidexi ning tamoksifeeni rühmas oli vastavalt 22/1000 patsient-aasta kohta ja 15/1000 patsient-aasta kohta pärast keskmiselt 68-kuulist jälgimist. Arimidexi ravi ajal registreeritud luumurdude määr sarnaneb samas vanuserühmas üldises postmenopausis naiste populatsioonis tekkinud luumurdude määraga. Osteoporoosi esmasjuhte oli Arimidexi rühmas 10,5% ning tamoksifeeni rühmas 7,3%.

Ei ole selge, kas ATAC-uuringus täheldatud luumurdude ja luuhõrenemise sagedus anastrosooli ravi saavate patsientide seas peegeldab tamoksifeeni protektiivset toimet, anastrosooli mõju 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 üleannuse kohta on teavet piiratud. Loomkatsetes oli anastrosooli äge toksilisus madal. Kliinilistes uuringutes on kasutatud Arimidexi erinevaid annuseid. Vabatahtlikud meessoost katsealused said ühekordselt annust kuni 60 mg ja kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naispatsiendid ööpäevast annust kuni 10 mg, mida talusid hästi. Arimidexi ühekordse annuse manustamise järgselt ei ole eluohtlikke nähte täheldatud. Üleannusel puudub spetsiifiline antidoot ja ravi peab olema sümptomaatiline.

Üleannustamise ravi puhul tuleb silmas pidada, et patsient võib olla kasutanud mitmeid erinevaid preparaate. Kui patsient on teadvusel, võib püüda esile kutsuda oksendamist. Aidata võib ka dialüüs, kuna Arimidex ei seonu plasmavalkudega tugevalt. Näidustatud on üldine toetav ravi, sh elutähtsate näitajate pidev jälgimine ning patsiendi seisundi hoolikas vaatlus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hormoonide antagonistid ja sarnased ained, ensüümide inhibiitorid, ATC kood: L02BG03

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Arimidex 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. Verrega ringleva östradiooli kontsentratsiooni langetamine veres on andnud häid tulemusi rinnavähiga patsientide ravis. Kõrge tundlikkusega analüüsimeetodi abil määratuna pärsib Arimidexi ööpäevane annus 1 mg postmenopausis naistel östradiooli tootmist koguni 80% võrra.

Arimidexil puudub progestogeenne, androgeenne või östrogeenne aktiivsus.

Nagu tõestavad enne ja pärast tavapäraselt kasutatavat ACTH stimulatsioonitesti, ei mõjuta Arimidex ööpäevastes annustes kuni 10 mg kortisooli ega aldosterooni sekretsiooni. Seetõttu ei ole asendusravi kortikoididega vajalik.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kaugelearenenud rinnanäärmevähk

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi esmane ravi postmenopausaalses eas naistel
Kahes sarnases topeltpimedas kontrollrühmaga kliinilises uuringus (1033IL/0030 ja 1033IL/0027) hinnati Arimidexi efektiivsust võrreldes tamoksifeeniga hormoonretseptor-positiivse või teadmata hormoonretseptor-staatusena paikselts levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi esmase ravina postmenopausaalses eas naistel. Kokku alustas ravi 1021 patsienti, kellest osa said 1 mg Arimidexi üks kord ööpäevas ning osa 20 mg tamoksifeeni üks kord ööpäevas. Mõlema uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid aeg kasvaja progresseerumiseni, objektiivne kasvaja ravivastuse tase ja ohutus.

Esmastest tulemusnäitajatest: uuring 1033IL/0030 näitas Arimidexi statistiliselt olulist paremust võrreldes tamoksifeeniga ajas kasvaja progresseerumiseni (riski suhe 1,42; 95% usaldusvahemik 1,11

kuni 1,82), keskmine aeg progresseerumiseni 11,1 ja 5,6 kuud vastavalt Arimidexi ja tamoksifeeni kasutamisel, $p=0,006$); objektiivne kasvaja ravivastuse tase oli Arimidexil ja tamoksifeenil sarnane. Uuringus 1033IL/0027 ilmnis, et Arimidexil ja tamoksifeenil oli sarnane objektiivse kasvaja ravivastuse tase ja aeg kasvaja progresseerumiseni. Teiseste tulemusnäitajate andmed toetasid esmaseid efektiivsusnäitajaid. Mõlema uuringu mõlemates ravirühmades esines üldise elulemuse erinevuste analüüsiks liiga vähe surmaga lõppenud juhte.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi teisene ravi postmenopausaalses eas naistel

Arimidexi uuriti kahes kontrollrühmaga kliinilises uuringus (uuring 0004 ja uuring 0005) kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausaalses eas naistel, kelle haigus oli levinud varajase või kaugelearenenud rinnavähi tõttu saadud tamoksifeenravi järgselt. Kokku randomiseeriti 764 patsienti, kes alustasid ravi kas 1 mg või 10 mg Arimidexiga üks kord ööpäevas või megestroolsetaadiga 40 mg neli korda ööpäevas. Esmasteks efektiivsuse näitajateks olid aeg progresseerumiseni ja objektiivse ravivastuse tase. Arvutati ka pikenenud (enam kui 24 nädalat) stabiilse haiguse tase, progresseerumise tase ja elulemus. Kummaski uuringus ei olnud olulisi erinevusi efektiivsuse parameetrites ravirühmade vahel.

Varajase invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi hormoonretseptor-positiivsetel patsientidel

9366 postmenopausaalses eas operaabelse rinnavähiga naisel läbiviidud 5-aastane suur III faasi uuring tõestas, et Arimidex omab statistiliselt olulisi eeliseid haigusevaba elulemuse osas, võrreldes tamoksifeeniga. Tamoksifeeniga võrreldes täheldati Arimidexi suuremaid eeliseid haigusevaba elulemuse osas hormoonretseptor-positiivse kasvaja patsientidel.

Tabel 3 ATAC tulemusnäitajate kokkuvõte: 5-aastase ravi lõppanalüüs

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Juhtude arv (esinemissagedus)			
	Ravikavatsuslik (<i>intention to treat</i>) populatsioon		Hormoonretseptor-positiivne kasvaja	
	Arimidex (n=3125)	Tamoksifeen (n=3116)	Arimidex (n=2618)	Tamoksifeen (n=2598)
Haigusevaba elulemus^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Riski suhe	0,87		0,83	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	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)
Riski suhe	0,94		0,93	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	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)
Riski suhe	0,79		0,74	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	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)
Riski suhe	0,86		0,84	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,74 kuni 0,99		0,70 kuni 1,00	
p-väärtus	0,0427		0,0559	
Primaarne kasvaja kontralateraalses rinnas	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Riski suhe	0,59		0,47	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	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)
Riski suhe	0,97		0,97	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,85 kuni 1,12		0,83 kuni 1,14	

p-väärtus	0,7142	0,7339
-----------	--------	--------

- a Haigusevaba elulemus hõlmab kõiki retsiidive ning on määratletud kui aeg paikse metastaasi, uue kontralateraalse rinnavähi või kaugmetastaasi esmasjuhu või surmani (kõikidel põhjustel).
- b Kaugretsiidivaba elulemus on määratletud kui aeg kaugretsiidivi esmasjuhu või surmani (kõikidel põhjustel).
- c Ajavahemik retsiidivi tekkeni on määratletud kui aeg paikse metastaasi, uue kontralateraalse rinnavähi või kaugmetastaasi esmasjuhu või surmani rinnavähi tõttu.
- d Ajavahemik kaugretsiidivi tekkeni on määratletud kui aeg kaugmetastaasi esmasjuhu või surmani rinnavähi tõttu.
- e Patsientide arv (%), kes sel ajavahemikul surid.

Arimidexi ja tamoksifeeni samaaegsel kasutamisel ei täheldatud eeliseid efektiivsuse osas tamoksifeeni ees sõltumata hormoonretseptori staatusest. Selle ravirühma osalemine uuringus katkestati.

Keskmiselt 10-aastase jälgimise järel ilmnes andmeanalüüsil, et Arimidexi ravitoime, võrreldes tamoksifeeniga, langeb ühte varasemate analüüside tulemustega.

Hormoonretseptor-positiivse varajase rinnanäärmevähi adjuvantravi patsientidel, kes saavad adjuvantravi tamoksifeeniga

III faasi uuringus (ABCSG [Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group] 8), milles osales 2579 postmenopausis naist hormoonretseptor-positiivse rinnanäärme kartsinoomiga, keda oli opereeritud koos või ilma kiiritusravita ning kes ei olnud saanud kemoterapiat ja kelle raviskeemi oli kaks aastat adjuvantravina lisatud tamoksifeen, leiti Arimidex-ravi saavas rühmas statistiliselt oluliselt pikem haigusevaba elulemus võrreldes tamoksifeenravi saava rühmaga keskmiselt 24-kuulise jälgimise järel.

Tabel 4 ABCSG8 uuringu tulemusnäitajate ja tulemuste kokkuvõte

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Juhtude arv (esinemissagedus)	
	Arimidex (n=1297)	Tamoksifeen (n=1282)
Haigusevaba elulemus	65 (5,0)	93 (7,3)
Riski suhe	0,67	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,49 kuni 0,92	
p-väärtus	0,014	
Ajavahemik mis tahes retsiidivi tekkeni	36 (2,8)	66 (5,1)
Riski suhe	0,53	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,35 kuni 0,79	
p-väärtus	0,002	
Ajavahemik kaugretsiidivi tekkeni	22 (1,7)	41 (3,2)
Riski suhe	0,52	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,31 kuni 0,88	
p-väärtus	0,015	
Uus kontralateraalne rinnanäärme kartsinoom	7 (0,5)	15 (1,2)
Riski suhe	0,46	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,19 kuni 1,13	
p-väärtus	0,090	
Üldine elulemus	43 (3,3)	45 (3,5)
Riski suhe	0,96	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,63 kuni 1,46	
p-väärtus	0,840	

Kaks sellele järgnenud sarnast uuringut (GABG/ARNO 95 ja ITA), millest ühes raviti patsiente kirurgiliselt ning kemoteraapiaga, samuti ABCSG 8 ja GABG/ARNO 95 kombineeritud analüüs kinnitasid saadud tulemusi.

Nendes kolmes uuringus dokumenteeritud Arimidexi ohutuse profiil vastas varajase hormoonretseptor-positiivse rinnanäärme kartsinoomi ravi teadaolevale ohutuse profiilile postmenopausis naistel.

Luu mineraalne tihedus (LMT) (Bone Mineral Density, BMD)

III/IV faasi uuringus SABRE (*Study of Anastrozole with the Biphosphonate Risedronate*) jaotati 234 postmenopausis hormoonretseptor-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga naist, kellele oli määratud ravi Arimidexiga annuses 1 mg ööpäevas, madala, keskmise ja kõrge riskiga rühmadesse vastavalt nende riskile luuhõrenemisest tingitud murdude tekkeks. Esmaseks tulemusnäitajaks oli lülisamba nimmeosa luumassi tihedus mõõdetuna DEXA skaneerimise abil. Kõik patsiendid said D-vitamiini ja kaltsiumipreparaati. Madala riskirühma patsiendid (n=42) said Arimidexi monoterapiana, keskmise riskirühma patsiendid randomiseeriti saama kas Arimidexi koos bisfosfonaadiga annuses 35 mg üks kord nädalas või platseeboga (kummaski rühmas n=77) ning kõrge riskirühma patsiendid (n=38) said Arimidexi koos bisfosfonaadiga annuses 35 mg üks kord nädalas. Esmane tulemusnäitaja oli lülisamba nimmeosa luumassi tiheduse muutus 12 kuu jooksul alates algväärtusest.

12-kuuline põhianalüüs näitab, et patsientidel, kes kuulusid luude seisundi tõttu (hinnatud lülisamba nimmeosa luu mineraalse tiheduse DEXA skaneerimisel) keskmise või kõrge riskiga rühmadesse ning kasutasid Arimidexi koos bisfosfonaadiga annuses 35 mg üks kord nädalas, luu tihedus ei langenud. Lisaks leiti statistiliselt ebaolulist LMT vähenemist madala riskirühma patsientidel, kes said Arimidexi monoterapiat annuses 1 mg ööpäevas. Need tulemused peegeldusid sekundaarses efektiivsusmuutujas, milleks oli reieluu proksimaalse osa totaalse LMT muutus 12 kuu pärast ravieelsega võrreldes.

Käesolev uuring tõendab, et varajases staadiumis rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel, kellele on määratud ravi Arimidexiga, saab võimalikku osteoporoosi ravida bisfosfonaatidega.

Lapsed

Arimidex ei ole näidustatud laste ja noorukite raviks. Uuritud pediaatrilistel patsientidel ei ole Arimidexi efektiivsust kindlaks tehtud (vt allpool). Ravi saanud laste hulk oli liiga väike, et saada usaldusväärset ohutusosalast kokkuvõtet. Anastrosooli ravi võimalike pikaajaliste toimete kohta lastel ja noorukitel puuduvad andmed (vt lõik 5.3).

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Arimidexiga läbi viidud lühiajaliste uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta, mida iseloomustab kasvuhormooni puudulikkusest (GHD), testotoksikoosist, günekomastiast või McCune'i-Albrighti sündroomist tingitud lühike kasv (vt lõik 4.2).

Kasvuhormooni puudusest tingitud lühike kasv

Randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus hinnati 52 kasvuhormooni puudusega puberteedieas poisslast (vanuses 11...16 aastat, viimane kaasa arvatud), kes said GHD tõttu 12...36 kuu jooksul ravi kas Arimidexiga annuses 1 mg ööpäevas või platseebot, kumbagi kombineerituna kasvuhormooniga. Ainult 14 anastrosooliga ravitud isikut lõpetasid 36 kuud kestnud ravikuuri.

Statistiliselt olulisi erinevusi võrreldes platseeborühmaga 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 ohutusosalase kokkuvõtte jaoks, kuid anastrosooli ravirühmas ilmnis siiski luumurdude sageduse tõus ja LMT langus võrreldes platseeborühmaga.

Testotoksikoos

Avatud mittevõrdlevas mitmekesuselises uuringus hinnati 14 meessoost patsienti (vanuses 2...9 aastat) perekondliku meestel avalduva enneaegse puberteediga, mida nimetatakse ka testotoksikoosiks, keda raviti Arimidexi ja bikalutamiidiga. Peamiseks eesmärgiks oli hinnata selle ravikombinatsiooni 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 kasvukiiruse erinevust võrreldes kasvukiirusega kuue kuu jooksul enne uuringusse kaasamist.

Günekomastia uuringud

Uuring 0006 oli 82 teismelise poisslapse seas läbiviidud randomiseeritud topeltpime mitmekesuselise uuring, kellel oli günekomastia tekkinud enam kui 12 kuud tagasi (vanuses 11...18 aastat, viimane kaasa arvatud) ning keda raviti Arimidexiga 1 mg ööpäevas või platseeboga kuni 6 kuu jooksul. Pärast kuuekuulist ravi ei leitud olulist erinevust $\geq 50\%$ rinnanäärme mahu vähenemises anastrosooli ravi annuses 1 mg saanute ning platseebot saanute vahel.

Uuring 0001 oli avatud korduvannusega farmakokineetiline uuring Arimidexiga annuses 1 mg ööpäevas, milles osales 36 teismelist poisslast, kellel oli günekomastia tekkinud vähem kui 12 kuud tagasi. Teisesteks eesmärkideks oli hinnata patsientide osakaalu, kellel tekkis $\geq 50\%$ mõlema rinnanäärme mahu vähenemine uuringuperioodi jooksul, ravimtaluvust ja ohutust. 56% (20/36) poistest vähenes rinnanäärme kogumaht 50% või enam.

McCune'i-Albrighti sündroomi uuring

Uuring 0046 oli rahvusvaheline mitmekesuselise avatud rühmadega Arimidexi uuring, milles osales 28 McCune'i-Albrighti sündroomiga (MAS) tütarlast (vanuses 2 kuni 10 aastat, viimane kaasa arvatud). Esmaseks eesmärgiks oli hinnata anastrosooli ohutust ja efektiivsust annuses 1 mg ööpäevas MAS-patsientidel. Uuritava ravi efektiivsus põhineb patsientide hulgal, kes vastavad kriteeriumidele, mis arvestavad veritsust tupest, luude vanust ja kasvukiirust. Tupeverejooksuga päevade sagedus rühmades ei olnud statistiliselt oluliselt erinev. Tanneri staadiumis ning keskmises munasarja ja emaka mahus ei tekkinud statistiliselt olulisi muutusi. Algtasemega võrreldes ei muutunud luude vanuse tase ravi ajal statistiliselt oluliselt. Võrreldes ravieelse ajaga aeglustus luude juurdekasv (cm/aastas) 0...12. kuul, samuti võrreldes II poolaastaga (7...12. kuu) oluliselt ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Anastrosool imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ravimi tühja kõhuga võtmisel 2 tunni jooksul. Toit vähendab veidi anastrosooli imendumise kiirust, kuid mitte selle ulatust. Vähene imendumiskiiruse muutus ei põhjusta Arimidexi ühekordsel päeval manustamisel kliiniliselt olulisi muutusi plasma püsikontsentratsiooni (*steady-state*) väärtustes. Ligikaudu 90...95% anastrosooli püsikontsentratsioonist plasmas saavutatakse 7-päevase ravi tulemusena ja kuhjumine on 3 kuni 4-kordne. Anastrosooli farmakokineetilised parameetrid ei sõltu manustamise ajast ega annusest.

Vanus ei mõjuta anastrosooli farmakokineetikat postmenopausiealistel naistel.

Jaotumine

Anastrosool seondub plasmavalkudega vaid 40% ulatuses.

Eritumine

Anastrosool eritub aeglaselt, eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 40...50 tundi. Postmenopausis naistel metaboliseerub anastrosool ulatuslikult. Vähem kui 10% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul 72 tunni jooksul pärast manustamist. Anastrosooli metabolism toimub N-

dealküleerimise, hüdroksüleerimise ja glükuroniseerimise teel. Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Plasmas leiduval peamisel metaboliidil, triasoolil, puudub aromataasi inhibeeriv aktiivsus.

Neeru- või maksakahjustus

Suu kaudu manustatud anastrosooli kliirens (CL/F) oli ligikaudu 30% madalam stabiilse maksatsirroosiga vabatahtlikel kui uuringus nendega sobitatud kontrollisikutel (uuring 1033IL/0014). Siiski olid maksatsirroosi põdevatel vabatahtlikel anastrosooli plasmakontsentratsioonid samas vahemikus kui maksatsirroosita patsientidel teistes uuringutes. Pikaajalistes efektiivsuse uuringutes määratud anastrosooli plasmakontsentratsioonid maksakahjustusega patsientidel olid võrreldavad anastrosooli plasmakontsentratsioonidega ilma maksakahjustuseta patsientidel.

Suu kaudu manustatud anastrosooli kliirens (CL/F) ei muutunud uuringus 1033IL/0018 osalevatel raske neerukahjustusega (GFR<30 ml/min) vabatahtlikel, mis on koosõlas sellega, et anastrosool elimineeritakse peamiselt metaboliseerimise teel. Pikaajalist efektiivsust hindavates uuringutes mõõdetud anastrosooli plasmakontsentratsioonid olid neerukahjustusega ja neerukahjustuseta patsientidel samas vahemikus. Raske neerukahjustusega haigetel tuleb Arimidexi manustamisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Puberteediaegse günekomastiaga poistel (vanuses 10...17 aastat) imendus anastrosool kiiresti, jaotus organismis laialdaselt ning eritus aeglaselt (poolväärtusaeg ligikaudu kaks ööpäeva). Võrreldes vanemate poistega, oli tütarlastel (vanuses 3...10 aastat) anastrosooli kliirens aeglasem ning ekspositsioon suurem. Anastrosool jaotus tütarlaste organismis laialdaselt ning eritus aeglaselt.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Äge toksilisus

Loomkatsetes ilmnes toksilisus ainult kõrgete annuste korral. Ägeda toksilisuse uuringud närilistel näitasid, et anastrosooli keskmine surmav annus oli suurem kui 100 mg/kg ööpäevas suu kaudu manustatuna ja suurem kui 50 mg/kg ööpäevas intraperitoneaalselt manustatuna. Ägeda mürgistuse uuring koertel näitas, et keskmine letaalne annus ületas 45 mg/kg ööpäevas.

Krooniline toksilisus

Loomkatsetes ilmnesid kõrvaltoimed ainult kõrgete annuste korral. Korduvtoksilisuse uuringud viidi läbi rottidel ja koertel. Toimeta annuseid anastrosooli toksilisuse uuringutes ei õnnestunud määrata, kuid toimed, mis saadi madalate (1 mg/kg ööpäevas) ja keskmiste annuste (koertel 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 uuringu tulemused näitavad, et anastrosoolil mutageenne ja klastogeenne toime puudub.

Reproduktsioonitoksilisus

Fertiilsuusuuringus manustati isastele võõrutatud rottidele anastrosooli koos joogiveega annuses 50 või 400 mg/l 10 nädala jooksul. Mõõdetud keskmisteks plasmakontsentratsioonideks olid vastavalt 44,4 (±14,7) ng/ml ja 165 (±90) ng/ml. Paaritumisnäitajad vähenesid mõlema annuse rühmas, samal ajal

kui fertiilsuse vähenemine ilmnes ainult 400 mg/l annuse juures. Vähenemine oli ajutine, kuna kõik paaritumisvõime ja fertiilsuse parameetrid sarnanesid vastavate kontrollrühma parameetritega pärast 9-nädalast ravivaba taastusperioodi.

Anastrosooli suukaudne manustamine emastele rottidele annuses 1 mg/kg ööpäevas põhjustas viljatuse olulist sagenemist ning annuses 0,02 mg/kg ööpäevas viljastatud munaraku implanteerumise häirete tõusu. Need toimed ilmsid kliinilistes annustes. Ei saa välistada toimet inimesele. Need toimed olid seotud ravimi farmakoloogiliste omadustega ning möödusid täielikult viie nädala jooksul pärast ravimi manustamise katkestamist.

Anastrosooli suukaudne manustamine tiinetele rottidele ja küülikutele ei olnud teratogeenne annustes vastavalt kuni 1,0 ja 0,2 mg/kg ööpäevas. Katsetes ilmnenu 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 mõjuga sünnitegevusele. Anastrosooli saanud loomade esimese põlvkonna järglastel ei täheldatud negatiivseid kõrvaltoimeid nende käitumisele ega sigimisvõimele.

Kartsinogeensus

Kaks aastat väldanud onkogeneesi uuring rottidel näitas, et ainult suurte annuste (25 mg/kg ööpäevas) kasutamisel suurenes maksatumorite ja emakakeha polüüüpide esinemissagedus emasloomadel ja kilpnäärme adenoomide esinemissagedus isasloomadel. Vaadeldud muutused ilmsid inimeste soovituslikest raviannustest 100 korda suuremate annuste korral ning seetõttu ei peeta tulemust kliiniliselt oluliseks.

Kaheaastases onkogeensusuuringus hiirtega täheldati healoomuliste munasarjakasvajate teket ja muutusi lümforetikulaarsete tuumorite esinemissageduses (vähem histiotsütaarseid 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

Laktoosmonohüdraat
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat
Hüpromelloos
Makrogool 300
Titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC alumiiniumfooliumist blisterpakend, mis sisaldab 20, 28, 30, 84, 98, 100 või 300 õhukese polümeerikattega 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

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

250199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.02.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mais 2022