

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anastrozole Accord 1 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1 mg anastrosooli.

INN. *Anastrozolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 95,25 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud "AHI" ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud östrogeenretseptor-positiivse rinnanäärmevähi ravi postmenopausis naistel. Östrogeenretseptor-negatiivse rinnanäärmevähiga patsientidel ei ole efektiivsus tõestatud, välja arvatud juhul, kui varem on saavutatud positiivne kliiniline ravivastus tamoksifeenile.

Östrogeenretseptor-positiivse varajase invasiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi postmenopausis naistel.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Anastrozole Accord'i soovitatav annus täiskasvanutele, sh eakatele on üks 1 mg tablett üks kord ööpäevas.

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

Eripopulatsioonid

Lapsed

Anastrozole Accord 1 mg ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel seoses ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmetega (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb Anastrozole Accord'i manustamisel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Anastrozole Accord tabletid võetakse sisse suu kaudu.

4.3 Vastunäidustused

- Rasedad või rinnaga toitvad naised.
- Ülitundlikkus anastrosooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 regulaarselt ametlikult 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 uuritavatel (GFR < 30 ml/min) ekspositsioon anastrosoolile ei suurene (vt lõik 5.2); raske neerukahjustusega patsientidele tuleb anastrosooli manustada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Lapsed

Anastrosooli ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, kuna selles patsiendigrupis ei ole ravimi ohutus ja efektiivsus tõestatud (vt lõik 5.1).

Anastrosooli ei tohi kasutada kasvuhormooni puudulikkusega poislastel lisaks ravile kasvuhormooniga. Läbiviidud pilootuuringus ei saadud efektiivsust toetavaid andmeid ning ohutusosalast teavet (vt lõik 5.1).

Kuna anastrosool vähendab östradiooli taset, ei tohi anastrosooli kasutada kasvuhormooni puudulikkusega tütarlastel lisaks ravile kasvuhormooniga. Puuduvad pikaajalised ohutusalsed andmed laste ja noorukite kohta.

Ülitundlikkus laktoosi suhtes

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Anastrosool inhibeerib *in vitro* CYP 1A2, 2C8/9 ja 3A4. 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 ravimeid. 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 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 viljakusele 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 peab olema ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevas tabelis on esitatud kõrvaltoimed, mis on esinenud kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes uuringutes või spontaansetes teadetes. Kui seda ei ole eraldi täpsustatud, siis on esinemissageduse kateegooriad välja arvatud kõrvaltoimete arvu järgi, mis esinesid III faasi uuringus osalenud 9366 menopausijärgses eas naisel, kes olid saanud viie aasta jooksul opereeritava rinnanäärmevähi adjuvantravi (anastrosooli, tamoksifeeni monoterapia või kombineeritud ravi, *Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination* [ATAC] uuring).

Alljärgnevalt loetletud kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile (OSK). 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

Kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia Hüperkolesteroleemia
	Aeg-ajalt	Hüperkaltseemia (koos paratüreoidhormooni sisalduse suurenemisega või ilma)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Unisus Karpaalkanali sündroom* Sensoorsed 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 aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Gamma-glutamüültransferaasi ja bilirubiini taseme tõus Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
	Sage	Juuste väljalangemine (alopeetsia) Allergilised reaktsioonid
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
	Harv	Multiformne erüteem Anafülaktoidne reaktsioon Kutaanne vaskuliit (sh mõned teated Henoch-Schönleini purpuri kohta)**
	Väga harv	Stevensi-Johnsoni sündroom Angioödeem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia/liigeste jäikus Artriit Osteoporoos
	Sage	Luuvalu Lihaskoe valu
	Aeg-ajalt	Päätiksõrm
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Vaginaalne kuivus Vaginaalne verejooks***
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Asteenia

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

** Et ATAC uuringus ei täheldatud kutaanset vaskuliiti ega Henoch-Schönleini purpuri, loeti nende kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriaks „harv“ ($\geq 1/10\ 000$ kuni $1/1000$), võttes aluseks hinnangupunkti halvima väärtuse.

***Vaginaalset verejooksu on täheldatud sageli, peamiselt kaugelarenenud rinnavähiga patsientidel esimestel ravinädalatel pärast üleminekut hormoonravilt anastrooolile. Kui verejooks püsib, tuleb kaaluda täiendavaid uuringuid.

Alljärgnevas 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	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%)
Müokardiinfarkt	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Koronaartõbi	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Müokardi isheemia	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginaalne voolus	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Mis tahes venoosne trombemboolne tüsistus	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Süvaveenide trombemboolsed tüsistused, sh kopsuemboolia	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Isheemilised tserebrovaskulaarsed tüsistused	62 (2,0%)	88 (2,8%)
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 patsiendiaasta 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.raviamet.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 kindlaks tehtud. Üleannustamise puhul puudub spetsiifiline antidoot ja ravi peab olema sümptomaatiline.

Üleannustamist ravides tuleb arvestada võimalusega, et korraga võib olla võetud mitmeid ravimeid. Kui patsient on teadvusel, võib esile kutsuda oksendamise. Dialüüsist võib abi olla, sest anastrosool ei seondu ulatuslikult 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 suure 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 1 mg anastrosooli ööpäevane annus postmenopausis naistel östradiooli tootmist enam kui 80%.

Anastrosoolil ei ole progestogeenset, androgeenset ega östrogeenset aktiivsust.

Kuni 10 mg ööpäevane anastrosooli 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

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi esmavaliku ravi menopausijärgses eas naistel

Anastrosooli ja tamoksifeeni efektiivsuse võrdlemiseks östrogeenretseptor-positiivse rinnanäärmevähi või östrogeenretseptor-teadmata lokaliseeritud või metastaatilise rinnanäärmevähi 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 surmajuhte, et saaks teha mingeid järeldusi üldise elulemuse erinevuste suhtes.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi teise valiku ravi menopausijärgses eas naistel

Anastrosooli uuriti kahes kliinilises kontrolluuringus (uuring 004 ja uuring 005) kaugelearenenud rinnanäärmevähiga menopausijärgses eas naistel, kelle haigus oli progresseerunud pärast tamoksifeenravi (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 megestroolatsetaati neli korda ööpäevas. Esmasteks efektiivsusmuutujateks olid aeg progresseerumiseni ja objektiivse ravivastuse määr. Samuti arvutati välja pikaajalise (üle 24 nädala) stabiilse haiguse määr, progresseerumise määr ja elulemus. Mõlemas uuringus puudusid ravirühmade vahel olulised erinevused mistahes efektiivsusnäitajate osas.

Varajase östrogenretseptor-positiivse invasiivse rinnaäärmevähi adjuvantravi

Suures III faasi uuringus, kus osales 9366 opereeritava rinnaäärmevähiga postmenopausaalset naist, keda oli ravitud 5 aastat (vt allpool), näidati, et anastrosool omab haigusvaba elulemuse osas tamoksifeeni eest statistiliselt olulisi eeliseid. Tamoksifeeniga võrreldes täheldati anastrosooli suuremaid eeliseid haigusvaba elulemuse osas prospektiivselt määratletud östrogenretseptor-positiivse kasvajaga patsientide populatsioonis.

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

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

a Haigusvaba elulemus hõlmab kõiki taastekke juhtusid ja see on määratletud kui esmane regionaalne taastekke, esmane vastaspoolne rinnaäärme vähk, kaugmetastaasi taastekke või surm (mis tahes põhjusel).

b Kaugmetastaasivaba elulemus on määratletud kui esmase kaugmetastaasi teke või surm (mis tahes põhjusel).

c Aeg kasvaja taastekkeni on määratletud kui esmase lokaalse kasvaja teke, vastaspole rinnaäärmevähi esmane teke, kaugmetastaasi teke või surm rinnaäärme vähi tagajärjel.

d Aeg kaugmetastaasi tekkeni on määratletud kui esmase kaugmetastaasi teke või surm rinnaäärme vähi tagajärjel.

e Surnud patsientide arv (%).

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

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

Varase 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* [ABCSG 8]), milles osales 2579 östrogeenretseptor-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga postmenopausis naist, keda oli opereeritud ja kes võisid olla saanud kiiritusravi ning kes ei olnud saanud kemoteraapiat (vt allpool), oli pärast keskmiselt 24 kuud kestnud jälgimisperioodi haigusvaba elulemus statistiliselt parem juhul, kui pärast kaheaastast adjuvantravi tamoksifeeniga jätkati ravi anastrosooliga ega jätkatud tamoksifeeni kasutamist.

Tabel 4. ABCSG 8 uuringu tulemusnäitajad ja tulemuste kokkuvõte

Tõhususnäitajad	Juhtude arv (sagedus)	
	Anastrosool (N=1,297)	Tamoksifeen (N=1,282)
Haigusvaba elulemus	65 (5,0)	93 (7,3)
Riskisuhe	0,67	
kahepoolne 95% CI	0,49 kuni 0,92	
p-väärtus	0,014	
Aeg mistahes kasvaja taastekkeni	36 (2,8)	66 (5,1)
Riskisuhe	0,53	
kahepoolne 95% CI	0,35 kuni 0,79	
p-väärtus	0,002	
Aeg kaugmetastaasi tekkeni	22 (1,7)	41 (3,2)
Riskisuhe	0,52	
kahepoolne 95% CI	0,31 kuni 0,88	
p-väärtus	0,015	
Vastaspoole rinnanäärme esmane vähk	7 (0,5)	15 (1,2)
Tõenäosuste suhe	0,46	
kahepoolne 95% CI	0,19 kuni 1,13	
p-väärtus	0,090	
Üldine elulemus	43 (3,3)	45 (3,5)
Riskisuhe	0,96	
kahepoolne 95% CI	0,63 kuni 1,46	
p-väärtus	0,840	

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

Anastrosooli ohutusprofiil nendes kolmes uuringus oli kooskõlas östrogeenretseptor-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga postmenopausis naiste teadaoleva ohutusprofiiliga.

Luu mineraalne tihedus (LMT)

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

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

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

Lapsed

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

Euroopa Ravimiamet 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 puudusest tingitud lühike kasv

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

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

Testotoksikoos

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

Günekomastia uuringud

Uuring 0006 oli randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring 82 murdeeaalisel noormehel (vanuses 11...18 aastat, viimane kaasa arvatud), kellel esines kauem kui 12 kuud kestnud günekomastia ja kes said kuni 6 jooksul igapäevast ravi kas 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. 6 kuu pärast täheldati rinnanäärmete kogumahu vähemalt 50%-list vähenemist 56% (20/36) noormeestest.

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

Imendumine

Anastrosool imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tavaliselt ravimi tühja kõhuga manustamisel kahe tunni jooksul. Anastrosool eritub aeglaselt, eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 40...50 tundi. Toit vähendab veidi anastrosooli imendumise kiirust, kuid mitte selle ulatust. Vähenenud imendumiskiiruse muutus ei põhjusta Anastrozole Accord ühekordsel päeval manustamisel kliiniliselt olulisi muutusi plasma püsikontsentratsiooni väärtustes. Ligikaudu 90...95% anastrosooli püsikontsentratsioonist plasmas saavutatakse 7-päevase ravi tulemusena, akumuleerumine on 3...4-kordne. Anastrosooli farmakokineetilised parameetrid ei sõltu manustamise ajast ega annusest.

Vanus ei mõjuta anastrosooli farmakokineetikat postmenopausi ealistel naistel.

Jaotumine

Anastrosool seondub plasmavalkudega vaid 40% ulatuses.

Eritumine

Anastrosool elimineerub aeglaselt, plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg 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

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, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet näidustatud populatsioonis.

Äge toksilisus

Loomkatsetes avaldusid toksilised toimed ainult suurte annuste puhul. 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 kõrvaltoimeid vaid suurte annuste korral. Mitmeannuselised 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 põhjustanud 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 ($\pm 14,7$) 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 5nädalast 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 kartsinogeensuse 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 onkogeensuse 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 anastroooliga ravitavate patsientide puhul kliiniliselt mitteolulisteks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
povidoon K-30
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
magneesiumstearaat

Tableti kate:

hüpromelloos E-5
makrogool 300
titaandioksiid E171

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/PVDC/alumiiniumist blisterpakend.

Anastrozole Accord on pakendatud blisterpakenditesse, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 või 300 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

609308

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019