

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ARIMIDEX, 1 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 1 mg anastroooli
INN. *Anastrozolum*

Abiained vt. 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varajase ja kauglearenenud hormoonretseptor-positiivse rinnanäärme kartsinoomi ravi postmenopausis naistel.

Varajase hormoonretseptor-positiivse rinnanäärme kartsinoomi adjuvantravi postmenopausis naistel, kelle raviskeemis on kaks kuni kolm aastat olnud adjuvantravina tamoksifeen.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja vanemaealised: üks tablett 1 kord päevas suukaudselt sisse võtta

Lapsed: ARIMIDEXi ei soovitata kasutada lastel ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerukahjustus: kerge või keskmise raskusega neerupuudulikkuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik

Maksakahjustus: kerge maksahaiguse korral ei ole annuse kohandamine vajalik

Haiguse algstaadiumis on soovitatavaks ravi kestuseks viis aastat.

4.3 Vastunäidustused

ARIMIDEX on vastunäidustatud:

- ülitundlikkus anastrooolile või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- premenopausis naistel
- rasedatel ja rinnaga toitvatel emadel
- raske neerupuudulikkuse korral (kreatiiniini kliirens alla 20 ml/min)
- keskmise raskusega või raske maksapuudulikkuse korral

Koos ARIMIDEXiga ei tohi manustada östrogeeni, kuna see surub maha ARIMIDEXi farmakoloogilise toime.

Samaaegne ravi tamoksifeeniga (vt. 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ARIMIDEXi ei soovitata kasutada premenopausis naistel, kuna selle ravimi ohutus ja efektiivsus nende patsiendirühmade ravis ei ole tõestatud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

ARIMIDEXi ei soovitata kasutada lastel, 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 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.

Kui patsiendi hormonaalne seisund on ebaselge, tuleb menopausi olemasolu kinnitamiseks kasutada biokeemilisi analüüse.

ARIMIDEXi kasutamise ohutuse kohta keskmise ja raske maksapuudulikkusega ning raske neerupuudulikkusega (kreatiiniini kliirens alla 20 ml/min) patsientidel puuduvad kindlad andmed.

Naistel, kellel on osteoporoos või selle suurenenud tekkeoht, tuleb ravi alustamisel ja regulaarsete vahedega selle ajal mõõta densitomeetriliselt luutihedust. Vajadusel alustada luuhõrenemise profülaktikat ning jälgida muutusi.

Anastrosooli kasutamise kohta samaaegselt LHRH (luteotroopset hormooni vabastava hormooni) analoogidega andmed puuduvad, mistõttu tuleks sellist kombinatsiooni vältida.

Kuna ARIMIDEX vähendab östrogeneeni taset veres, siis võib ravim põhjustada luutiheduse vähenemist ja suurendada võimalust luumurdude tekkeks. Ravi valikul tuleks arvestada, et bifosfonaatide kasutamine võib anastrosoolist põhjustatud luude mineraalainesisalduse kadumist postmenopausis naistel vähendada .

ARIMIDEX sisaldab laktoosi. Patsiendid harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga ei tohi ravimit ARIMIDEX kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Kliinilised koostoimeuuringud antipüriini ja tsimetidiiniga näitavad, et ARIMIDEXi kasutamisel koos teiste ravimitega on tsütokroom P450 (CYP450) vahendusel tekkivate kliiniliselt oluliste koostoimete teke ebatõenäoline.

Kliiniliste ohutusandmete ülevaates ei esinenud viiteid ARIMIDEXi võimalikele koostoimetele teiste sageli väljakirjutatavate ravimitega. Bifosfonaatidega koosmanustamisel ei ole kirjeldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid (vt 5.1).

ARIMIDEXiga samaaegselt ei tohi kasutada östrogeneeni sisaldavaid raviskeeme, kuna need pärsvivad ARIMIDEXi farmakoloogilist toimet.

Samal põhjusel ei tohi ARIMIDEXiga samaaegselt kasutada tamoksifeeni (vt 4.3.).

4.6. Rasedus ja imetamine

ARIMIDEX on raseduse ja imetamise korral vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ARIMIDEX ei oma märkimisväärsed toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski on ARIMIDEXi kasutamine põhjustanud üldist nõrkust ja unisust ning selliste nähtude püsimisel tuleb sõiduki juhtimisel ja seadmete käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Kui ei ole toodud muud täpsustust, tulenevad järgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused laiaulatuslikust III faasi uuringust, mis hõlmas 9366 postmenopausis naist, keda oli 5 aasta jooksul ravitud opereeritud rinnavähi tõttu (ATAC-uuring).

Väga sage (>1/10)	<i>Vaskulaarsed häired:</i>	Kuumahood (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
	<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	Üldine nõrkus (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
	<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Liigeste valulikkus/ jäikus (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
	<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Peavalu (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
	<i>Seedetrakti häired:</i>	Iiveldus (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
	<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Lööve (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
Sage (>1/100, <1/10)	<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Juuste hõrenemine (alopeetsia) (enamasti kerge või keskmise tugevusega) Allergilised reaktsioonid
	<i>Seedetrakti häired:</i>	Kõhulahtisus (enamasti kerge või keskmise tugevusega) Oksendamine (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
	<i>Närvisüsteemi häired:</i>	Unisus (enamasti kerge või keskmise tugevusega) Karpaaltunnelisündroom
	<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Alkaalse fosfataasi,alaniin-aminotransferaasi ja aspartaat-aminotransferaasi väärtuste tõus
	<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	Tupe limaskestast kuivus (enamasti kerge või keskmise tugevusega) Veritsus tupest (enamasti kerge või keskmise tugevusega)*
	<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	Isulangus (enamasti kerge) Hüperkolesteroleemia (enamasti kerge või keskmise tugevusega)
Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	Gamma-GT ja bilirubiini väärtuste tõus Hepatiit
	<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Urtikaaria
	<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	Plöksuv sõrm
Harv (>1/10000, <1/1000)	<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Erythema multiforme Anafülaktoidne reaktsioon

Teadmata sagedusega	<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	Stevens-Johnsoni sündroom** Angiödeem**
---------------------	---	--

*Vaginaalset verejooksu on esinenud sageli, peamiselt kauglearenenud rinnanäärme vähiga patsientidel esimestel nädalatel pärast hormoonravi asendamist ARIMIDEXiga. Kui verejooks kestab, tuleks kaaluda täiendavate uuringute läbiviimist.

**Sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete järgi.

Kuna ARIMIDEX vähendab östrogeneeni taset veres, siis võib ravim põhjustada luutiheduse vähenemist ja suurendada võimalust luumurdude tekkeks (vt 4.4). Allolevas tabelis on toodud eelmääratletud kõrvaltoimete sagedus ATAC-uuringus, sõltumata neid põhjustavaist tegureist, uuringuravi jooksul ning 14 päeva pärast ravi lõpetamist.

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-, vaagna-, randme-/Collesi murd	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Randme-/Collesi murd	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Lülisambamurd	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Vaagnamurd	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarrakt	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Veritsus tupest	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Südameisheemiatõbi	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Stenokardia	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Müokardiinfarkt	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Südamepärarterihaigus	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Müokardiisheemia	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 pulmonaarembolism	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ajuverevareustuse häire	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endomeetriumi vähk	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Luumurdude sagedus ARIMIDEXi ning tamoksifeeni rühmas oli vastavalt 22 ja 15/1000 patsient-aasta kohta pärast keskmiselt 68-kuulist jälgimist. ARIMIDEXi ravi ajal registreeritud luumurdude määr sarnaneb samas eärühmas üldises postmenopausis naiste populatsioonis tekkinud luumurdude määraga. Ei ole selge, kas ATAC-uuringus täheldatud luumurdude ja luuhõrenemise sagedus anastrosooli ravi saavate patsientide seas peegeldab tamoksifeeni protektiivset toimet, anastrosooli mõju või mõlemat.

Osteoporoosi esmashaigestumus oli ARIMIDEXi rühmas 10,5% ning tamoksifeeni rühmas 7,3%.

4.9 Üleannustamine

Anastrosooli juhusliku üleannustamise kohta on teavet piiratud. Loomkatsetes oli anastrosooli äge toksilisus madal. Kliinilistes uuringutes on kasutatud ARIMIDEXi erinevaid annuseid. Vabatahtlikud meessoost katsealused on ühekordselt manustatud annust kuni 60 mg ja kauglearenenud rinnavähiga postmenopausis naispatsiendid ööpäevast annust kuni 10 mg talunud hästi. ARIMIDEXi ühekordse annuse manustamise järgselt ei ole eluohtlikke nähte täheldatud. Üleannustamise korral puudub spetsiifiline antidoot ja ravi peab olema sümptomaatiline.

Üleannustamise korral tuleb silmas pidada, et patsient võib olla kasutanud mitmeid erinevaid preparaate. Kui patsient on ärkvel, võib püüda esile kutsuda oksendamist. Aidata võib ka dialüüs, kuna ARIMIDEX ei seonu plasmavalkudega tugevalt. Näidustatud on üldine toetav ravi ja elutähtsate talitluste pidev jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: hormoonide antagonistid ja nende sarnased ained, ATC kood: L02BG03

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

ARIMIDEXil puudub progestogeenne, androgeenne ja östrogeenne aktiivsus.

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

Varajase rinnanäärme kartsinoomi esmane toetav ravi

9366 postmenopausaalses eas operaabelse rinnavähiga naisel läbiviidud 5 aastane III faasi uuring tõestas, et ARIMIDEX omab statistiliselt olulisi eeliseid haigusevaba elulemuse osas võrreldes tamoksifeeniga. Tamoksifeeniga võrreldes täheldati ARIMIDEXi suuremaid eeliseid haigusevaba elulemuse (disease free survival) osas hormoonretseptor positiivse kasvaja patsientidel. Võrreldes tamoksifeeniga oli ARIMIDEX efektiivsem võttes hindamise aluseks aega, mis kulus kasvaja taastekkeks paranemisejärgus (recurrence). See erinevus oli haigusvabast elulemisest suurem nii ravikavatsuslikku põhimõtet (Intention To Treat) järgiva analüüsi kui hormoonretseptor-positiivsete populatsiooni alaanalüüsi põhjal.

ARIMIDEX omas statistiliselt olulist eelist tamoksifeeni ees aja pikkuse osas kasvaja kaugmetastaaside taastekkeks. Täheldati ka ARIMIDEXi eeliseid kaugmetastaaside vaba elulemuse osas. Vastaspoolse rinnavähi esinemissagedus oli ARIMIDEXi kasutamisel statistiliselt väiksem kui tamoksifeeni kasutamisel. Üldise elulemuse osas, mida mõõdeti viie raviaasta jooksul, oli anastrosool vähemalt sama efektiivne kui tamoksifeen. Madala suremusnäitaja tõttu on siiski vajalik lisajälgimisperiod, et täpsemalt määrata anastrosooli raviga seotud pikaajaline elulemusnäitaja võrreldes tamoksifeeniga. Mediaanselt 68-kuulise jälgimisperiodiga ATAC-uuringu patsiente ei ole jälgitud piisava aja jooksul (viis aastat pärast ravi), et oleks võimalik ARIMIDEXi ja tamoksifeeni ravi järgseid pikaajalisi toimeid võrrelda.

ATAC tulemusnäitajate kokkuvõte: viie-aastase ravi lõppanalüüs

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Juhtude arv (esinemissagedus)			
	Intention-to-treat (ravikavatsuslik) 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	

Kauge haiguskolde vaba 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	
Aeg metastaasini^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	
Aeg kaugmetastaasini^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 retsidiive ning on määratletud kui aeg paikse metastaasi, uue kontralateraalse rinnavähi või kaugmetastaasi esmasjuhu või surmani (kõikidel põhjustel).

^b Kauge haiguskolde vaba elulemus on määratletud kui aeg kaugretsidiivi esmasjuhu või surmani (kõikidel põhjustel).

^c Aeg metastaasini on määratletud kui aeg paikse metastaasi, uue kontralateraalse rinnavähi või kaugmetastaasi esmasjuhu või surmani rinnavähi tõttu.

^d Aeg kaugmetastaasini on määratletud kui aeg kaugmetastaasi esmasjuhu või surmani rinnavähi tõttu.

^e Patsientide arv (%), kes sel ajavahemikul surid.

Sarnaselt kõigi raviotsustega peavad rinnavähi patsiendid ning nende raviarstid hindama ravist tulenevat suhtelist kasu ja riski.

ARIMIDEXi ja tamoksifeeni samaaegsel kasutamisel ei täheldatud eeliseid efektiivsuse ja ohutuse osas tamoksifeeni ees sõltumata hormoonretseptori staatusest. Selle täpne mehhanism ei ole veel selge. Tõenäoliselt ei ole tegemist ARIMIDEXist tingitud östradioli pärssimise langusega.

Varajase rinnanäärme kartsinoomi esmane toetav ravi patsientidel, kelle raviskeemi on lisatud tamoksifeen

III faasi uuringus (ABCSG 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 adjuvantselt lisatud tamoksifeen, leiti ARIMIDEX-ravi saavas rühmas statistiliselt oluliselt pikem haigusevaba elulemus võrreldes tamoksifeenravi saava rühmaga keskmiselt 24-kuulise jälgimise järel.

ARIMIDEX omas statistiliselt olulist eelist tamoksifeeni ees aja pikkuse osas nii kõikide metastaaside, paiksete ja kaugmetastaaside kui ka kaugmetastaaside taastekkeks, mis on kooskõlas haigusevaba elulemuse andmetega. Vastaspoolse rinnavähi esinemissagedus oli mõlemas ravirühmas väga madal, olles ARIMIDEXi korral tamoksifeenist madalam. Kahe rühma üldine elulemus oli sarnane.

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	
Aeg metastaasini	36 (2,8)	66 (5,1)
Riski suhe	0,53	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,35 kuni 0,79	
p-väärtus	0,002	
Aeg paikse või kaugmetastaasini	29 (2,2)	51 (4,0)
Riski suhe	0,55	
Kahepoolne 95% usaldusvahemik	0,35 kuni 0,87	
p-väärtus	0,011	
Aeg kaugmetastaasini	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 ARIMIDEXiga läbiviidud uuringut (GABG/ARNO 95 ja ITA), millest ühes raviti patsiente kirurgiliselt ning kemoterapiaga, samuti ABCSG 8 ja GABG/ARNO 95 kombineeritud analüüs kinnitasid saadud tulemusi.

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

Anastrosooli ja bifosfonaatrisedronaadi uuring (SABRE)

BMD

III/IV faasi uuringus nimetusega SABRE jaotati 234 postmenopausis hormoonretseptor-positiivse varajase faasi rinnavähiga naist, kellele oli määratud ravi ARIMIDEXiga annuses 1 mg ööpäevas, madala, keskmise ja kõrge riski rühmadesse vastavalt nende riskile luuhõrenemisest tingitud murdude tekkeks. Esmaseks efektiivsuse näitajaks oli lülisamba nimmeosa luumassitiheduse analüüs DEXA skanneerimise abil. Kõik patsiendid said D-vitamiini ja kaltsiumipreparaati. Madala riskirühma patsiendid (n=42) said ARIMIDEXi monoterapiana, keskmise riskirühma patsiendid randomiseeriti saamaks kas ARIMIDEXi koos bifosfonaadiga annuses 35 mg üks kord nädalas või platseeboga (kummaski rühmas n=77) ning kõrge riskirühma patsiendid (n=38) said ARIMIDEXi koos bifosfonaadiga annuses 35 mg üks kord nädalas. Esmane tulemusnäitaja oli lülisamba nimmeosa luumassitiheduse muutus 12 kuu jooksul alates algväärtusest.

12-kuuline põhianalüüs näitab, et patsientidel, kes kuulusid luude seisundi tõttu (hinnatud lülisamba nimmeosa luumassitiheduse DEXA skanneerimisel) keskmise või kõrge riski rühmadesse ning kasutasid ARIMIDEXi koos bifosfonaadiga annuses 35 mg üks kord nädalas, luutihedus ei langenud. Lisaks, ARIMIDEXi monoterapiat annuses 1 mg ööpäevas saanud madala riskirühma patsientide luutiheduses statistiliselt olulisi muutusi ei toimunud. Need leiud kajastusid sekundaarse toime muutujas arvatuna muutusena keskmisest puusa luutiheduse baasväärtusest 12. ravikuul.

Käesolev uuring tõendab, et varajases rinnavähi faasis postmenopausis naistel, kellele on määratud ravi ARIMIDEXiga, saab võimalikku osteoporoosi ravida bifosfonaatidega.

Lipiidid

SABRE-uuringust ilmnes, et ravi ARIMIDEXi ja risedronaadiga ei avaldanud toimet plasma lipiidide sisaldusele.

Pediaatrilised andmed

ARIMIDEX ei ole näidustatud laste raviks. Uuritud pediaatrilistel patsientidel ei ole ARIMIDEXi efektiivsust kindlaks tehtud (vt allpool). Ravi saanud laste hulk oli liiga väike, et saada usaldusväärset ohutusallast kokkuvõtet. Anastroooli ravi võimalike pikaajaliste toimete kohta lastel puuduvad andmed (vt ka lõik 5.3).

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest esitada ARIMIDEXi lühiajaliste uuringute tulemused ühe või enama pediaatrilise alarühma kohta, mida iseloomustab kasvuhormooni puudulikkusest (GHD), testotoksikoosist, günekomastiast või McCune'i-Albrighti sündroomist tingitud lühike kasv.

Kasvuhormooni puudulikkusega seotud lühike kasv

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

Pärast 3 aastat kestnud ravi leiti, et anastroool aeglustab statistiliselt oluliselt luude arengut kasvuhormoonravi saavatel puberteediealistel poisslastel. Statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud kasvuga seotud parameetrites, nagu eeldatav kehapikkus täiskasvanuna, kehapikkus, kehapikkuse standardhälve ja pikkuskasvu kiirus. Lõplikud andmed kehapikkuse kohta ei ole teada. Ravi saanud laste hulk oli liiga väike usaldusväärse ohutusallase kokkuvõtte jaoks, kuid anastroooli ravirühmas ilmnes siiski luumurdude sageduse tõus ja luutiheduse langus võrreldes platseeborühmaga.

Testotoksikoos

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

Günekomastia uuring

Uuring 0006 oli 82 teismelise poisslapse seas läbiviidud randomiseeritud topeltblindas hulgikeskuselise uuring, kellel oli günekomastia tekkinud enam kui 12 kuud tagasi (vanuses 11-18 a.k.a.) 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 anastroooli ravi annuses 1 mg saanute ning platseebot saanute vahel.

Uuring 0001 oli avatud rühmadega hulgikeskuselise farmakokineetilise 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 hulka, kellel tekkis $\geq 50\%$ mõlema rinnanäärme mahu vähenemine uuringuperioodi jooksul, ravimtaluvust ja ohutust.

Uuringus valiti farmakodünaamiline alarühm 25 poisiga, et uurida anastroooli võimalikke kasulikke toimeid. Ilmnes, et kogu rinnanäärme maht vähenes $\geq 50\%$ uuringuperioodi jooksul 55,6%-l (hinnatuna ultraheliuuringul) ning 77,8%-l (antropomeetriselt) poistest (ainult vaatlusandmed, tulemusi ei ole statistiliselt analüüsitud).

McCune'i-Albrighti sündroomi uuring

Uuring 0046 oli rahvusvaheline hulgikeskuseline avatud rühmadega ARIMIDEXi uuring, milles osales 28 McCune'i-Albrighti sündroomiga tütarlast vanuses 2 kuni 10 aastat (k.a.). Esmaseks eesmärgiks oli hinnata anastrosooli ohutust ja efektiivsust annuses 1 mg ööpäevas McCune'i-Albrighti sündroomiga 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/a) 0...12. kuul, samuti võrreldes II poolaastaga (7.-12. kuu) oluliselt ($p < 0,05$). Patsientidest, kellel oli uuringu alguses esinenud veritsust tupest, vähenes veritsusega päevade arv $\geq 50\%$ 28%-l, veritsus kadus 40%-l kuueks kuuks ja 12%-l 12-ks kuuks.

Üldine kõrvaltoimete profiil alla 18-aastastel lastel ei põhjendanud ohutuse ega taluvuse alaseid probleeme.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Anastrosool imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ravimi tühja kõhuga võtmisel 2 tunni jooksul. Anastrosool eritub aeglaselt, eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 40...50 tundi. Toit vähendab veidi anastrosooli imendumise kiirust, kuid mitte selle ulatust. Vähenes 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. Anastrosooli farmakokineetilised parameetrid ei sõltu manustamise ajast ega annusest.

Vanus ei mõjuta anastrosooli farmakokineetikat postmenopausis naistel.

Puberteediaegse günekomastiaga poistel imendus anastrosool kiiresti, jaotus organismis laialdaselt ning eritus aeglaselt (poolväärtusaeg ligikaudu kaks ööpäeva). Võrreldes poistega, oli tütarlastel anastrosooli kliirens aeglasem ning ekspositsioon suurem. Anastrosool jaotus tütarlaste organismis laialdaselt ning eritus aeglaselt (poolväärtusaeg ligikaudu 0,8 ööpäeva).

Anastrosool seondub plasmavalkudega vaid 40% ulatuses.

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.

Stabiilses seisundis maksatsirroosi või neerupuudulikkusega vabatahtlikel on suu kaudu manustatud anastrosooli kliirens võrreldav kliirensi väärtusega tervetel vabatahtlikel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Ägeda toksilisuse uuringud närilistel näitasid, et anastrosooli keskmine surmav annus oli suurem kui 100 mg/kg/päevas suu kaudu manustatuna ja suurem kui 50 mg/kg/päevas intraperitoneaalselt manustatuna. Ägeda mürgistuse uuring koertel näitas, et keskmine letaalne annus ületas 45 mg/kg/päevas.

Krooniline toksilisus

Kroonilise toksilisuse uuringud viidi läbi rottidel ja koertel. Toimeta annuseid anastrosooli toksilisuse uuringutes ei õnnestunud määrata, kuid toimed, mis saadi madalate (1 mg/kg/päevas) ja keskmiste annuste (koertel 3 mg/kg/päevas; rottidel 5 mg/kg/päevas) 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.

Toksiline toime järglastele

Fertiilsusuuringus manustati isastele võõrutatud rottidele anastrosooli koos joogiveega annuses 50 või 400 mg/l 10 nädala jooksul. Mõõdetud keskmisteks plasma kontsentratsioonideks olid vastavalt 44,4 ($\pm 14,7$) 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 tiinetele rottidele ja küülikutele ei olnud teratogeenne annustes, vastavalt kuni 1,0 ja 0,2 mg/kg/päevas. Katsetes ilmenud toimed (platsenta suurenemine rottidel ja tiinuse katkemine küülikutel) olid seotud ravimi farmakoloogiliste omadustega.

Anastrosooli suukaudne manustamine emastele rottidele annuses 1 mg/kg/päevas põhjustas viljatuse olulist sagenemist ning annuses 0,02 mg/kg/päevas viljastatud munaraku implanteerumise häirete tõusu. Need toimed olid seotud ravimi farmakoloogiliste omadustega ning möödusid täielikult viie nädala jooksul pärast ravimi manustamise katkestamist.

Poegade ellujäämine oli ohustatud rottidel, kellele manustati anastrosooli 0,02 mg/kg/ päevas 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.

Kantserogeensus

Kaks aastat väldanud onkogeneesi uuring rottidel näitas, et ainult suurte annuste (25 mg/kg/päevas) kasutamisel suurenes maksatumorite ja emakakeha polüüpide esinemissagedus emasloomadel ja kilpnäärme adenoomide esinemissagedus isasloomadel. Vaadeldud muutused ilmnesid 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 histiotsüütseid sarkoome emasloomadel ja rohkem lümfoomist põhjustatud surmajuhte). Neid muutusi peetakse hiirtele spetsiifiliseks aromataasi pärssimisest tingitud toimeks ja seda ei peeta patsientide ravi seisukohast kliiniliselt oluliseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Povidoon (vinüülpirrolidooni homopolümeer)
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat
Hüpromelloos
Makrogool

Titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC alumiinium fooliumist blisterpakend, mis sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti pappkarbis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca UK Ltd.
Stanhope Gate 15, London W1K 1LN, Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

250199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.02.1999/6.02.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2009