

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anastrozole Teva 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 87 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä tabletti. Tabletin toisella puolella on merkintä ”93” ja toisella puolella ”A10”.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Anastrozole Teva on tarkoitettu:

Pitkälle edenneen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoito postmenopausaalisilla naisilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelun annos aikuisille mukaan lukien vanhukset on 1 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

##### Erityisryhmät

###### *Pediatriset potilaat*

Anastrotsolin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tietoa tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

###### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa anastrotsolia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

###### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

##### Antotapa

Kalvopäällysteiset Anastrozole Teva -tabletit tulee ottaa suun kautta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Anastrotsolia ei saa käyttää:

- raskaana oleville ja imettäville naisille
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yleistä

Anastrotsolia ei tule käyttää premenopausaalisille naisille. Vaihdevuosien alkaminen tulee määrittää biokemiallisesti (luteinisoiva hormoni [LH], follikkelia stimuloiva hormoni [FSH], ja/tai estradiolipitoisuudet) kaikilla potilailla joiden menopausaalisesta statuksesta on epäselvyyttä. Anastrotsolin ja LHRH-analogien samanaikaista käyttöä tukevaa tietoa ei ole.

Tamoksifeenin ja estrogeenia sisältävien hoitojen käyttöä yhdessä anastrotsolin kanssa tulee välttää koska tämä saattaa vähentää sen farmakologista vaikutusta (ks. kohta 4.5 ja 5.1).

#### Vaikutukset luun mineraalitiheyteen

Koska anastrotsoli vähentää elimistössä kiertävän estrogeenin määrää, se saattaa aiheuttaa luun mineraalitiheyden pienenemistä, mistä saattaa olla seurauksena murtumariskin lisääntyminen (ks. kohta 4.8)

Luun mineraalitiheys tulisi arvioida hoidon alussa ja säännöllisesti sen jälkeen naisilla joilla on osteoporoosi tai osteoporoosin riski. Osteoporoosin asianmukainen hoito tai ennaltaehkäisy tulisi aloittaa ja tilaa seurata huolellisesti. Hoidot, kuten bisfosfonaatit, saattavat pysäyttää anastrotsolin aiheuttaman luun mineraalitiheyden vähenemisen postmenopausaalisilla naisilla ja sitä tulisi harkita (ks. kohta 4.8.)

#### Maksan vajaatoiminta

Anastrotsolia ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla rintasyöpäpotilailla. Altistuminen anastrotsolille saattaa lisäntyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2); varovaisuutta tulee noudattaa anastrotsolin käytössä kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2). Hoidon tulisi perustua jokaisen potilaan hyöty-riskisuhteen arviointiin.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Anastrotsolia ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus ei lisäännä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min, ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, anastrotsolia tulee käyttää varoen (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriset potilaat

Anastrotsolin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Anastrotsolia ei tule käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojilla, joilla on kasvuhormonin puutos. Tehoa ja turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli laskee estradiolipitoisuutta, anastrotsolia ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi tytöillä, joilla on kasvuhormonin puutos. Tietoa pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

## Apuaineet

### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Anastrotsoli estää CYP 1A2, 2C8/9 ja 3A4 -entsyymejä *in vitro*. Antipyriinillä ja varfariinilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat, että anastrotsoli ei merkittävästi estä antipyriinin ja R- ja S-varfariinin metaboliaa 1 mg annoksella. Tämä tarkoittaa, että anastrotsolin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä CYP-entsyymien yhteisvaikutuksia.

Anastrotsolin metaboliaa säätelevät entsyymejä ei ole tunnistettu. Simetidiini, heikko epäspesifinen CYP-entsyymi-inhibiittori, ei vaikuttanut anastrotsolin plasmapitoisuuksiin. Voimakkaiden CYP-inhibiittorien vaikutus on tuntematon.

Kliinisten lääketutkimusten turvallisuustietokannassa ei ole raportteja kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista potilailla, jotka käyttävät anastrotsolia samanaikaisesti tavallisten reseptilääkkeiden kanssa. Bisfosfonaattien kanssa ei ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Anastrotsolin käyttöä yhdessä tamoksifeenin tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä anastrotsolin farmakologinen vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Anastrotsolin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Anastrotsoli on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Anastrotsolin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoa. Anastrotsoli on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Anastrotsolin vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisillä ei ole tutkittu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Anastrotsolilla ei ole tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu anastrotsolin käytön yhteydessä ja varovaisuutta tulee noudattaa ajettaessa tai koneita käytettäessä, jos tällaisia oireita esiintyy.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisissä kokeissa, markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja haittavaikutusilmoitusten perusteella kerätyt haittavaikutukset. Jos muuta ei mainita, perustuvat esiintyvyyksluvut ison faasin III -tutkimuksen haittavaikutusraporttien lukumäärään. Kyseiseen

tutkimukseen osallistui 9, 366 postmenopausaalista naista, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä ja jotka saivat adjuvanttihoitoa 5 vuoden ajan (ns. ATAC-tutkimus, eli ”Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination” -tutkimus).

Alla listatut haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaan. Esiintyvyys on määritelty seuraavalla tavalla: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $<1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$  ja  $<1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$  ja  $<1/1000$ ) ja Hyvin harvinainen ( $<1/10\,000$ ). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottuma, nivelkipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus ja voimattomuus.

**Taulukko 1. Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan**

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Hyperkolesterolemia
	Melko harvinainen	Hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntykö lisäkilpirauhashormonin määrä)
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Uneliaisuus Rannekanavaoireyhtymä*
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Ruuansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli Oksentelu
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut alkaalinen fosfataasi, alaniini aminotransferaasi ja aspartaatti aminotransferaasi
	Melko harvinainen	Kohonnut Gamma-GT ja bilirubiini Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiustenlähtö (alopecia) Allergiset reaktiot.
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma
	Harvinainen	Erythema multiforme Anafylaksian kaltainen reaktio Kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yksittäiset raportit Henoch-Schönleinin purppurasta)**
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä. Angioedeema.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu/-jäykkyys Niveltulehdus Osteoporoosi
	Yleinen	Luukipu Myalgia
	Melko harvinainen	Napsusormisuus

Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emättimen kuivuus Verenvuoto emättimestä***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus

\*Rannekanavaoireyhtymää on raportoitu anastrotsolia käyttävillä potilailla kliinisissä tutkimuksissa useammin kuin tamoksifeenia käyttäneillä. Suurin osa näistä tapahtumista ilmeni kuitenkin potilailla, joilla oli tunnettuja riskitekijöitä tämän tilan kehittymiselle.

\*\*Koska kutaanista vaskuliittia ja Henoch-Schönleinin purppuraa ei havaittu ATAC-tutkimuksessa, näiden tapahtumien esiintyvyyden luokaksi voidaan ajatella oleva harvinainen ( $\geq 0,01$  % ja  $<0,1$ %) piste-estimaation huonoimpaan arvioon perustuen.

\*\* \*Verenvuotoa emättimestä on raportoitu yleisesti, pääasiassa edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla, ensimmäisten viikkojen aikana sen jälkeen, kun aiemmin käytetty hormonihoito on vaihdettu anastrotsoliin. Jos verenvuoto jatkuu, lisätutkimuksia tulee harkita.

Alla olevassa taulukossa kuvataan ATAC-tutkimuksessa keskimäärin 68 kuukauden seurannan jälkeen esiintyneiden ennalta määrättyjen haittavaikutusten esiintymistiheys syy-yhteydestä riippumatta tutkimushoidon aikana ja 14 päivää hoidon päättymisen jälkeen.

**Taulukko 2. ATAC-tutkimuksessa ennalta määrätty haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Anastrotsoli (N=3092)</b>	<b>Tamoksifeeni (N=3094)</b>
Kuumat aallot	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Nivelkipu/jäykkyys	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Mielialahäiriöt	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Väsymys/voimattomuus	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Pahoinvointi ja oksentelu	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Luumurtumat	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Selkärangan, lonkan tai ranteen murtumat/Collesin murtumat	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Rannemurtumat/Collesin murtumat	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Selkärangan murtumat	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Lonkkamurtumat	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Kaihit	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Verenvuoto emättimestä	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskeeminen aivoverisuonisairaus	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Sydäninfarkti	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Sepelvaltimotapahtuma	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Sydäniskemia	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Emätineritys	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Laskimon tromboembolinen tapahtuma	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Syvä laskimotromboosi (DVT) ja keuhkoembolia (PE)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskeeminen aivoverisuonitapahtuma	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumien syöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Murtumien ilmaantuvuus oli 22/1000 potilasvuotta anastrotsolilla ja 15/1000 potilasvuotta tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta.

Murtumien esiintyvyys anastrotsoliryhmässä oli samaa luokkaa kuin postmenopausaalisessa populaatiossa yleensä.

Osteoporoosia ilmeni 10,5 % anastrotsolilla hoidetuista potilaista ja 7,3 % tamoksifeenilla hoidetuista potilaista.

Ei ole tutkittu johtuvatko ATAC-tutkimuksessa esiintyneet murtumat ja osteoporoosi anastrotsolista, tamoksifeenin mahdollisesta suojaavasta vaikutuksesta tai molemmista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Kliinistä kokemusta tahattomasta yliannostuksesta on vain vähän. Eläinkokeissa anastrotsolin akuutti toksisuus on ollut vähäinen. Kliinisiä tutkimuksia on tehty terveille vapaaehtoisille miehille 60 mg:n kerta-annoksiin saakka sekä postmenopausaalisille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille 10 mg:aan saakka annettuna kerran päivässä; nämä annokset olivat hyvin siedettyjä. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa anastrotsolin kerta-annosta ei ole määritetty. Spesifistä antidoottia yliannostukseen ei ole ja hoito on oireiden mukaista.

Yliannostuksen hoidossa tulee ottaa huomioon, että potilas on voinut ottaa useita eri aineita. Oksennus voidaan aiheuttaa, jos potilas on virkeä. Dialyysistä voi olla apua, koska anastrotsoli sitoutuu vain vähäisessä määrin seerumin proteiineihin. Tukihoito, johon kuuluu elintoimintojen tiheään toistuva tarkkailu ja potilaan jatkuva seuranta, on tarpeen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Entsyymi-inhibiittorit, ATC-koodi: L02B G03

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Anastrotsoli on tehokas ja erittäin selektiivinen ei-steroidaalinen aromataasi-inhibiittori. Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu ensisijaisesti androsteenidionin muuttuessa estroniksi aromataasientsyymikompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa.

Estroni muuttuu edelleen estradioliksi. On osoitettu, että seerumin estradiolipitoisuuden pieneneminen on eduksi naisille, joilla on rintasyöpä. Postmenopausaalisilla naisilla anastrotsoli 1 mg:n päiväannoksella aiheutti yli 80 %:n estradiolipitoisuuden pienenemisen mitattuna hyvin herkällä analyysimenetelmällä.

Anastrotsolilla ei ole progestogeenistä, androgeenistä eikä estrogeenistä vaikutusta.

Anastrotsolin päiväannoksilla 10 mg:aan saakka ei ole vaikutusta kortisolin eikä aldosteronin eritykseen mitattuna ennen adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasiutuskoea tai sen jälkeen. Kortikoidilisiä ei sen vuoksi tarvita hoidon aikana.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Pitkälle edennyt rintasyöpä

#### *Ensilinjan hoito vaihdevuodet ohittaneille naisille joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä*

Kaksi kaksoissokkoutettua kontrolloitua kliinistä tutkimusta, joissa oli samanlainen tutkimussuunnitelma (Tutkimus 1033IL/0030 ja tutkimus 1033IL/0027) toteutettiin anastrotsolin tehon arvioimiseksi tamoksifeeniin verrattuna ensilinjan hoitona hormonireseptoriposiitiivisessa tai hormonireseptoristatuksesta tuntemattomassa paikallisesti edenneessä tai metastasoituneessa rintasyövässä vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Yhteensä 1021 potilaista satunnaistettiin saamaan joko 1 mg anastrotsolia kerran vuorokaudessa tai 20 mg tamoksifeenia kerran vuorokaudessa. Ensisijaiset päätetapahtumat molemmissa tutkimuksissa olivat aika kasvaimen etenemiseen, objektiivinen tuumorin vastenopeus ja turvallisuus.

Ensisijaisten päätetapahtumien osalta 1031IL/0030 tutkimuksessa anastrotsolilla oli kliinisesti merkitsevä etu tamoksifeeniin verrattuna ajassa tuumorin etenemiseen (riskisuhde 1,42, 95 % luottamusväli) [1,11;1,82], keskimääräinen aika etenemiseen 11,1 kuukautta anastrotsolilla ja 5,6 kuukautta tamoksifeenilla,  $p=0,006$ ); objektiivinen tuumorin vastenopeus oli samanlainen anastrotsolilla ja tamoksifeenilla. Toissijaisista päätetapahtumista saadut tulokset tukivat ensisijaisista päätetapahtumista saatuja tuloksia. Kuolemia oli liian vähän molempien ryhmien välillä, jotta voitaisiin vetää johtopäätöksiä kokonaiseloonjäämisestä.

#### *Toisen linjan hoito vaihdevuodet ohittaneille naisille joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä*

Anastrotsolia tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimukset 0004 ja 0005) vaihdevuodet ohittaneilla naisilla joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä ja joilla sairaus oli edennyt tamoksifeenhoidon jälkeen pitkälle edenneestä tai varhaisvaiheen rintasyövästä. Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 1 mg tai 10 mg annos anastrotsolia kerran vuorokaudessa tai 40 mg megestroliasetaattia 4 kertaa vuorokaudessa. Aika sairauden etenemiseen ja objektiivinen vastenopeus olivat ensisijaisia tehomuuttujia. Pitkittyneen (yli 24 viikkoa) stabiilin sairauden, sairauden etenemisen ja eloonjäämisten määrä laskettiin myös. Kummassakaan tutkimuksessa ei ollut merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä minkään tehomuuttujan suhteen.

### Luuston mineraalitiheys (BMD)

Faasi III/IV SABRE-tutkimuksessa 234 hormonireseptoriposiitiivista varhaista rintasyöpää sairastavaa naista ryhmiteltiin anastrotsolihoitoa (1 mg/vrk) suunniteltaessa alhaisen, kohtalaisen ja korkean riskin ryhmiin potilaiden olemassa olevan haurastumismurtumariskin perusteella. Ensisijainen tehokkuusparametri oli lannerangan luumassan tiheyden määrittäminen käyttäen DEXA-kuvantamista. Kaikki potilaat saivat D-vitamiini- ja kalsiumlääkitystä. Alhaisen riskin potilasryhmä sai pelkästään anastrotsolia (N=42), kohtalaisen riskin ryhmä satunnaistettiin anastrotsoli + risedronaatti (35 mg kerran viikossa) -ryhmään (N=77) tai anastrotsoli + plasebo -ryhmään (N=77) ja korkean riskin ryhmä sai anastrotsolia ja risedronaattia (35 mg kerran viikossa) (N=38). Ensisijainen päätetapahtuma oli lannerangan luun tiheyden muutos lähtötasoon verrattuna 12 kuukauden hoidon jälkeen.

Pääasiallinen analyysi 12 kuukauden hoidosta on osoittanut, että potilailla, joilla jo oli kohtalainen riski haurastumismurtumalle, ei esiintynyt luun tiheyden vähenemistä (arvioituna DEXA-kuvantamisella mitatusta lannerangan luun mineraalitiheydestä), kun hoidossa käytettiin anastrotsolia (1 mg/vrk) yhdistettynä risedronaattiin (35 mg kerran viikossa). Lisäksi pelkästään anastrotsolia 1 mg vuorokaudessa saaneilla alhaisen riskin ryhmään kuuluvilla potilailla havaittiin luun tiheyden vähenemistä, joka ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Nämä löydökset heijastuivat toissijaisesta tehokkuusmuuttujasta, joka oli lonkan luun kokonaismineraalitiheys 12 kuukauden jälkeen.

Tämä tutkimus osoittaa, että bifosfonaattien käyttöä tulisi harkita mahdollisen luun mineraalikadon hallitsemiseksi postmenopausaalisilla naisilla joilla on varhaisvaiheen rintasyöpä ja joille aiotaan aloittaa anastrotsolilääkitys.

### *Pediatriiset potilaat*

Anastrotsolia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla eikä nuorilla. Tehoa ei ole osoitettu tutkimuksissa lapsipotilasryhmissä (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian rajallinen, jotta voitaisiin tehdä luotettavia johtopäätöksiä turvallisuudesta. Anastrotsolihoiton mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista lapsilla ja nuorilla ei ole olemassa tietoa (ks. myös kohta 5.3)

Euroopan lääkevirasto (EMA) on luopunut velvoitteesta toimittaa anastrotsolin tulokset yhden tai useamman pediatrien populaation alaryhmän tutkimuksista, joissa tutkitaan kasvuhormonin puutoksen (GHD), testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin oireyhtymän aiheuttamaa lyhytkasvuisuutta (ks. kohta 4.2).

### *Kasvuhormonin puutoksesta johtuva lyhytkasvuisuus*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, monikeskustutkimus arvioi hoitoa 52:lla kasvuhormonin puutosta sairastavalla puberteetti-ikäisellä (11–16-vuotiaalla) pojalla, jotka saivat anastrotsolia 1 mg päivässä 12–36 kuukautta yhdessä kasvuhormonin kanssa. Anastrotsolia saaneista henkilöistä vain 14 osallistui tutkimukseen 36 kuukauden ajan.

Plasebolla ei huomattu tilastollisesti merkittävää eroa kasvuun liittyviin parametreihin, kuten ennustettuun pituuteen aikuisena, pituuteen, pituuden SDS:n ja kasvunopeuteen. Tutkittavien lopullinen pituus ei ollut tiedossa. Hoidettujen lasten määrä oli liian pieni, jotta valmisteen turvallisuudesta voitaisiin tehdä luotettavia päätelmiä, mutta anastrotsoliryhmässä todettiin enemmän murtumia ja luun mineraalitiheyden pienenemistä kuin lumelääkeryhmässä.

### *Testotoksikoosi*

Avoimessa, ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14:ää familiaalista pojan enneaikaista puberteettia (testotoksikoosia) sairastavaa poikaa (ikä 2-9 vuotta), joita hoidettiin anastrotsolin ja bikalutamidin yhdistelmähoidolla. Ensisijainen tavoite oli arvioida yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 pojasta 13 jatkoi yhdistelmähoitoa 12 kuukauden ajan (yhtä potilasta ei tavoitettu seurannassa). 12 kuukauden hoitajakson jälkeen kasvunopeudessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, kun sitä verrattiin potilaiden kasvunopeuteen tutkimusta edeltäneiden kuuden kuukauden aikana.

### *Gynekomastiatutkimus*

Tutkimus 0006 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa 82:ta murrosikäistä poikaa, joilla oli ollut gynekomastia vähintään 12 kuukauden ajan, hoidettiin anastrotsolilla (1 mg/vrk) tai plasebolla kerran vuorokaudessa 6 kuukauden ajan. Anastrotsolia 1 mg vuorokaudessa ja plaseboa saaneiden potilasryhmien välillä ei ollut eroa niiden potilaiden lukumäärässä, joilla rintojen kokonaistilavuus oli pienentynyt vähintään 50 % kuuden kuukauden hoitajakson jälkeen.

Tutkimus 0001 oli avoin, moniannoksinen, farmakokineettinen tutkimus, jossa anastrotsolia annettiin 1 mg vuorokaudessa 36 puberteetti-ikäiselle pojalle, joilla oli ollut gynekomastia korkeintaan 12 kuukautta. Toissijaiset tavoitteet olivat niiden potilaiden osuuden arviointi, joilla laskennallinen molempien rintojen yhdistetty gynekomastian tilavuus laski vähintään 50 % ensimmäisen hoitopäivän ja 6 kuukauden välisenä hoitoaikana, sekä siedettävyyden ja turvallisuuden arviointi.

### *McCune-Albrightin oireyhtymä –tutkimus*

Tutkimus 0046 oli kansainvälinen, avoin monikeskustutkimus anastrotsolilla 28 tytöllä (ikä 2-10 vuotta), joilla oli McCune-Albrightin oireyhtymä (MAS). Ensisijainen tavoite oli arvioida anastrotsolin (1 mg/vrk) tehoa ja turvallisuutta MAS:a sairastavilla potilailla. Tutkimushoidon tehon arviointi perustui niiden potilaiden osuuteen, jotka täyttivät määritellyt kriteerit suhteessa emättimen vuotoon, luun ikääntymiseen ja kasvunopeuteen.

Hoidon aikana ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta niiden päivien esiintymistiheydessä, jolloin ilmeni emättimen verenvuotoa. Tannerin asteikolla (Tanner Staging) keskimääräisessä munasarjojen tai kohdun koossa ei ollut kliinisesti merkittäviä muutoksia. Lähtötilanteeseen verrattuna luun ikääntymisen nopeudessa ei hoidon aikana havaittu tilastollisesti merkitsevää



muutosta. Kasvunopeus (cm/vuosi) väheni merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) verrattuna hoitoa edeltäneestä tilanteesta 0-12 kuukauden jakson ajan ja hoitoa edeltäneestä tilanteesta toiseen 6 kuukauden jaksoon verrattuna (kuukaudet 7-12). Potilailla joilla lähtötilanteessa esiintyi emättimen verenvuotoa 28 %:lla vuotopäivien esiintyvyyden väheni vähintään 50 %:lla; 40 %:lla vuoto loppui 6 kuukauden aikana ja 12%:lla vuoto loppui seuraavan 6 kuukauden aikana (kuukaudet 7-12).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Anastrotsolin imeytyminen on nopeaa ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 2 tunnin kuluessa annostelusta (paastotilanteessa). Ruoka hidastaa hieman imeytymisen nopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneen lääkeaineen määrään. Imeytymisnopeuden pienen muutoksen ei oleteta johtavan kliinisesti merkittävään vaikutukseen vakaan tilan pitoisuuksissa plasmassa annosteltaessa anastrotsolitabletteja kerran päivässä. Noin 90–95% anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan 7 päivän päivittäisen kerta-annoksen jälkeen ja kumuloituminen on 3-4-kertaista. Anastrotsolin farmakokineettiset parametrit eivät ole riippuvaisia ajasta tai annoksesta.

Anastrotsolin farmakokinetiikka on riippumaton potilaan iästä menopaussin jälkeen.

### Jakautuminen

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

### Eliminaatio

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti ja sen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 40-50 tuntia. Anastrotsoli metaboloituu suurelta osin postmenopausaalisilla naisilla, ja vähemmän kuin 10 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 72 tunnin kuluessa annoksesta. Anastrotsoli metaboloituu N-dealkyloitumalla, hydroksyloitumalla ja glukuronidoitumalla. Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Triatsoli on plasmassa esiintyvä päämetaboliitti eikä se inhiboi aromataasia.

### Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma suun kautta otetun annoksen jälkeen potilailla, joilla oli stabiili maksakirroosi, oli 30 % pienempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (tutkimus 1033IL/0014). Plasman anastrotsolipitoisuudet maksakirroosia sairastavilla vapaaehtoisilla olivat kuitenkin samalla konsentraatioalueella kuin terveillä vapaaehtoisilla muissa tutkimuksissa. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa anastrotsolipitoisuudet maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat samalla alueella kuin anastrotsolipitoisuudet potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa.

Näennäinen anastrotsolin puhdistuma suun kautta otetun annoksen jälkeen ei muuttunut vapaaehtoisilla joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (munuaispuhdistuma  $< 30$  ml/min) tutkimuksessa 1033IL/0018. Tämä tukee tietoa, jonka mukaan anastrotsoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa havaitut anastrotsolin plasmapitoisuudet olivat samalla alueella kuin plasman anastrotsolipitoisuudet potilailla, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa. Anastrotsolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Pediatriset potilaat

Pojilla joilla on murrosiän gynekomastia (10-17-vuotiailla), anastrotsoli imeytyi nopeasti, jakaantui hyvin ja eliminoitui hitaasti puoliintumisajan ollessa noin 2 vuorokautta. Anastrotsolin puhdistuma oli pienempi tytöillä (3-10-vuotiaita) kuin vanhemmilla pojilla ja altistus suurempi. Tytöillä anastrotsoli jakaantui hyvin ja eliminoitui hitaasti.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tulosten perusteella ei havaittu erityistä riskiä ihmisille perustuen konventionaalisiin tutkimuksiin turvallisuusfarmakologiasta, toistuvan annostelun toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisuuspotentiaalista ja lisääntymistoksisuudesta käyttäjäryhmässä.

### Akuutti toksisuus

Eläinkokeissa toksisuutta nähtiin vain korkeilla annoksilla. Jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa anastrotsolin keskimääräinen letaali oraallinen annos oli yli 100 mg/kg/vrk ja letaali intraperitoneaalinen annos yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyssä akuutissa toksisuustutkimuksessa keskimääräinen letaali oraallinen annos oli yli 45 mg/kg/vrk.

### Krooninen toksisuus

Eläinkokeissa vaikutuksia nähtiin vain korkeilla annoksilla. Toksisuustutkimuksissa käytettiin rottia ja koiria. Vaikutuksetonta annosta ei määritetty, mutta vaikutukset, joita havaittiin pienellä annoksella (1 mg/kg/vrk) ja keskisuurilla annoksilla (koira 3 mg/kg/vrk; rotta 5 mg/kg/vrk), liittyivät joko anastrotsolin farmakologisiin tai entsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin eikä niihin liittyneet merkittäviä toksisia eikä degeneratiivisia muutoksia.

### Mutageenisuus

Geneettisten toksisuustutkimusten mukaan anastrotsoli ei ole mutageeninen eikä tai klastogeeninen.

### Lisääntymistoksikologia

Hedelmällisyystutkimuksessa vastavieroitetuille urosrotille annettiin suun kautta 50 tai 400 mg/l anastrotsolia juomaveden mukana 10 viikon ajan. Mitatut keskimääräiset plasmakonsentraatiot olivat 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml 50 mg/l pitoisuudella ja 165 ( $\pm$  90) ng/ml 400 mg/l pitoisuudella. Anastrotsoli vaikutti haitallisesti paritteluun molemmissa ryhmissä, mutta hedelmällisyyden alenemista todettiin vain 400 mg/l annosryhmässä. Heikkeneminen oli palautuvaa ja hedelmällisyysparametrit olivat samanlaisia kuin kontrolliryhmässä havaitut 9 viikon lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen.

Anastrotsolin oraallinen anto naarasrotille suurensi huomattavasti hedelmättömyyden ilmaantuvuutta, kun annos oli 1 mg/kg/päivä, ja annoksella 0,02 mg/kg/päivä munasolujen implantaatio väheni. Nämä vaikutukset ilmenivät kliinisesti relevanteilla annoksilla. Vaikutusta ei voida pois sulkea ihmisellä. Nämä vaikutukset liittyivät yhdisteen farmakologisiin ominaisuuksiin ja ne olivat täysin palautuvia, kun anastrotsolin anto keskeytettiin 5 viikoksi.

Anastrotsolin oraallinen anto tiineille rotille ja kaneille ei aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia annoksiin 1,0 mg/kg/vrk (rotta) ja 0,2 mg/kg/vrk (kani) saakka. Havaitut vaikutukset (istukan suureneminen rotilla ja raskauden keskeytyminen kaneilla) liittyivät yhdisteen farmakologisiin ominaisuuksiin.

Kun 0,02 mg/kg/vrk ja sitä suurempia annoksia anastrotsolia annettiin rotille (17. raskauspäivänä – 22. päivänä synnytyksen jälkeen), syntyneiden poikueiden eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset johtuvat anastrotsolin farmakologisista vaikutuksista synnytystapahtumaan. Anastrotsolin annolla rottaemoille ei ollut haitallisia vaikutuksia ensimmäisen polven jälkeläisten käyttäytymiseen eikä lisääntymiskykyyn.

### Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä kahden vuoden onkogeneisuustutkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin, naarailta kohdun stromaalisiin polyyppeihin sekä vain suurilla annoksilla (25 mg/kg/vrk) koirasrotilla kilpirauhasadenoomiin. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka ovat 100 kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät hoitoannokset, joten niitä ei pidetä kliinisesti merkittävinä anastrotsolia käyttäville potilaille.

Kahden vuoden onkogeneisuustutkimuksessa hiirillä ilmaantui hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia sairastuvuudessa eri lymforetikulaarisiin kasvaimiin (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailta ja suurempi lymfoomakuolleisuus verrattuna hoitamattomiin hiiriin). Näiden muutosten katsotaan olevan hiirille spesifisiä aromataasi-inhibition vaikutuksia eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä anastrotsolia käyttäville potilaille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletoidin

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti (E 572)

Povidoni K-30

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 400

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus.

#### Pakkauskoot:

1, 14, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 & 300 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaus: 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerta-annospakkaus sairaalaa varten: 10 (10 x 1), 50 (50 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB

Box 1070

251 10 Helsingborg

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

22272

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.8.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.3.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.8.2020